

Travail du Service du Professeur Robert DEBRÉ, du Service du Docteur E. LESNÉ
et du Laboratoire de M. G. RAMON (Institut Pasteur).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

POUR

N°
726

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Émile GILBRIN

Né le 7 novembre 1902, à Melun (Seine-et-Marne)

RECHERCHES
SUR
LE GÉNIE ÉPIDÉMIQUE

ÉTUDE DES VARIATIONS
DU POUVOIR PATHOGENE
ET DU POUVOIR TOXIGÈNE
DU BACILLE DIPHTÉRIQUE

Président : M. ROBERT DEBRÉ, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Travail du Service du Professeur Robert DEBRÉ, du Service du Docteur E. LESNÉ
et du Laboratoire de M. G. RAMON (Institut Pasteur).

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1934

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ÉTAT

PAR

Émile GILBRIN

Né le 7 novembre 1902, à Melun (Seine-et-Marne)

RECHERCHES
SUR
LE GÉNIE ÉPIDÉMIQUE

ÉTUDE DES VARIATIONS
DU POUVOIR PATHOGÈNE
ET DU POUVOIR TOXIGÈNE
DU BACILLE DIPHTÉRIQUE

Président : M. ROBERT DEBRÉ, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1934

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	PROUST.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	IANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	ACHARD.
	BEZANÇON.
	CARNOT.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE.. Neurologie et Psychiâtrie.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.).. Pathologie médicale.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BROCO Pathologie chirurgicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHABROL Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT Pathologie médicale.
 FEY Urologie.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 GATELLIER ... Pathologie chirurgicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.

MM.

LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY ... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU Pathologie chirurgicale.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 SÉZARY Dermatologie et Syphili-
 graphie.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VALLERY-RADOT (Pasteur)... Pathologie
 médicale.
 VELTER Ophtalmologie.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.		MM.
Clinique médicale.	ABRAMI.	Clinique obstétricale.	LE LORIER.
	AUBERTIN.		LÉVY-SOLAL.
	BRULÉ.		METZGER.
	CHIRAY.	Clinique chirurgicale.	BASSET.
	DUVOIR.		CADENAT.
Clinique obstétricale.	HARVIER.		HEITZ-BOYER.
	LIAN.		MOCQUOT.
	ÉCALLE		MOURE.
	GUÉNIOT.		SCHWARTZ.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé ...	Éducation physique.
FREY	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON ONCLE

M. LE DOCTEUR A. SOUQUES

Médecin honoraire de la Salpêtrière
Membre de l'Académie de Médecine



A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ

Professeur de Bactériologie à la Faculté de Médecine
Médecin de l'Hôpital Hérold

A MON MAITRE

M. GASTON RAMON

Sous-directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine

A MES MAÎTRES DANS L'INTERNAT

1929. M. LE DOCTEUR L. CHEVRIER

1931. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PASTEUR
VALLERY-RADOT

1932. M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ M. BRULÉ

1932-1933. M. LE DOCTEUR ED. RIST

1933. M. LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ

1933-1934. M. LE DOCTEUR ED. LESNÉ

Dont nous avons eu l'honneur d'être l'interne. Ils ont été, à notre égard, pleins de bienveillance. Nous avons apprécié au cours de matinées fructueuses la valeur de leur enseignement et de leurs conseils. Nous leur resterons toujours reconnaissant de la formation médicale qu'ils nous ont donnée.

Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre plus profonde gratitude, l'assurance de notre dévouement et de notre très respectueux attachement.

A MES AUTRES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

Stage :

M. LE PROFESSEUR WIDAL (*in memoriam*)

M. LE PROFESSEUR GOSSET

M. LE DOCTEUR FLORAND (*in memoriam*)

Externat :

M. LE DOCTEUR ARROU

M. LE DOCTEUR ED. RIST

M. LE DOCTEUR PH. PAGNIEZ

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ P. RIBIERRE (*in memoriam*)

M. LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ

Internat provisoire :

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PASTEUR
VALLERY-RADOT

A MM. LES DOCTEURS P. AMEUILLE, ROBERT CLÉ-
MENT, P. HILLEMAND et A. LAPORTE,
médecins des Hôpitaux

A MM. LES DOCTEURS A. AMELINE, BERNARD DES-
PLAS, P. FREDET, L. GERNEZ, MEILLIÈRE,
S. OBERLIN et R. SOUPAULT, chirurgiens des
hôpitaux

A MM. LES DOCTEURS A. COULAUD, P. DELA-
FONTAINE, P. FROMENT, CLÉMENT LAUNAY,
JULIEN MARIE et G. SÉMELAIGNE, anciens
internes des hôpitaux.

INTRODUCTION

La diphtérie sévit avec gravité, à un moment donné et dans un pays déterminé. Elle ravage une contrée, s'éteint sans disparaître complètement, puis se réveille. Elle présente souvent un caractère saisonnier.

C'est pour essayer de préciser le rôle des exaltations et des atténuations des propriétés biologiques du bacille diphtérique, dans ces éclosions subites et ces disparitions d'épidémies, que nous avons entrepris les recherches qui font l'objet de ce travail.

On a, en effet, avancé que les épidémies de diphtérie étaient dues à une augmentation de la virulence des germes : les germes sont virulents au cours de l'angine ; ils persistent au cours de la convalescence ; leur virulence diminuerait au décours de la maladie ; cette diminution s'accuserait à mesure que la convalescence avance ; le germe deviendrait inoffensif. Persistant dans la gorge, il serait capable de recouvrer ultérieurement sa virulence ; il deviendrait brusquement pathogène à la suite de causes extérieures. Ces change-

ments seraient sensibles chez un même individu. Tels seraient les états successifs par lesquels passerait, d'après certains auteurs, le bacille diphtérique.

Ainsi, Laurent (1910) estime que le bacille diphtérique perd sa virulence à mesure que la convalescence avance ; en se transmettant à une autre personne, il récupère sa virulence et transmet ainsi la maladie. Cet expérimentateur recueille pendant quatre mois, dans la gorge d'un enfant, des bacilles diphtérimorphes non pathogènes. Puis l'enfant contracte une angine diphtérique. Des bacilles virulents sont alors isolés. Laurent conclut à un soudain accroissement de la virulence des germes. Dudley en 1923 donne une interprétation différente : l'enfant, dont la réaction de Schick était positive, porteur de bacilles non virulents, a été contaminé par un sujet porteur de bacilles virulents. Pripp, en 1901, étudia une souche très virulente. Le trois cent onzième et le deux cent quatre-vingt deuxième jour après la guérison, il n'obtint que des infiltrations locales chez le cobaye. Le trois cent trentième jour et quatre ans plus tard la souche n'était pas virulente. Il conclut que cette souche a présenté une diminution de virulence. Bourcart (1903) estimait aussi que les souches devenaient moins virulentes au fur et à mesure de l'amélioration de l'état du porteur. Mais elles restaient de vrais bacilles diphtériques. En 1930, Feierabend et Schubert, dans les Travaux de l'Institut d'Hygiène Tchécoslovaque, ont prétendu que la virulence subit des changements importants, au cours de la maladie, chez un même sujet. Tout récemment

(août 1934) L. Molinari et R. Dusso, dans un travail fait dans le Service des maladies infectieuses du professeur C. Pasinetti, à l'Hôpital civil de Venise et dans le laboratoire du professeur O. Casagrandi, à l'Institut d'hygiène de l'Université royale de Padoue, ont observé des modifications de morphologie, de culture et une atténuation de la virulence au décours d'une angine diphtérique.

D'autres auteurs, par contre, n'ont trouvé aucune diminution de virulence. Th. Smith et Walker (1897), Cobbett (1901) et A. W. Williams (1902), employant des cultures liquides, n'arrivent pas à trouver une décrue de virulence. Weaver (1917) examina les bacilles de 36 sujets convalescents. Il trouva que jusqu'à leur complète disparition, leur virulence restait égale. Utheim (1918) suivait 79 sujets convalescents pendant soixante jours. Il constata également la persistance de la virulence. Further, Klinger et Schoch (1915) ne trouvèrent pas de diminution de virulence après des examens répétés chez 43 convalescents. En 1921 Moss, Guthrie et Marshall ont montré que des bacilles avirulents étaient incapables de devenir virulents malgré un séjour prolongé dans le pharynx humain. Graham Smith, Cobbett, Park et Beebe, etc..., ont remarqué que des bacilles avirulents transmis d'un sujet à un autre ne paraissent pas devenir virulents ni occasionner la maladie.

Deux thèses se trouvent donc en présence : Pour les uns, le germe conserve ses mêmes propriétés biologiques, il ne présente aucune variation. Pour

d'autres, au contraire, les brusques modifications de virulence, décelables chez un même individu, joueraient un rôle important. Le germe inoffensif qui séjourne dans la gorge de certains sujets recouvrerait son pouvoir pathogène et déterminerait l'apparition d'une épidémie grave.

La diphtérie possède d'excellentes conditions pour préciser le rôle du germe. C'est une maladie endémique et épidémique. Elle présente, depuis 1926, une récrudescence générale en Europe. Des cas d'angine diphtérique sont observés toute l'année ; une récrudescence épidémique survient vers les mois d'hiver. Dans tous les pays de la zone tempérée, la morbidité est plus forte au cours de la saison froide qu'en été et en automne. Les porteurs de germes sont faciles à dépister. Le germe est parfaitement connu ; facile à manier, il est isolable sans de trop grandes difficultés. Grâce à la technique de M. G. Ramon, ses propriétés biologiques sont exactement mesurables. Cette nouvelle technique est très précise et ce travail apporte une nouvelle preuve de sa précision. Aussi nous sommes-nous proposé d'étudier, avec cette méthode, les qualités des bacilles diphtériques lorsqu'ils sont conservés *in vitro* ou quand ils persistent dans le pharynx ou dans les fosses nasales d'un sujet, que ce sujet ait présenté ou non une manifestation clinique de diphtérie. Nous avons fait cette étude systématiquement, afin de mettre en évidence les variations des propriétés biologiques de ces germes.

Pour cette étude nous avons recueilli des souches dans les milieux les plus divers, en différentes régions, aux diverses saisons (1) : à Paris, dans les milieux hospitaliers (pavillons de diphtérie, crèches et maternité), dans les classes aisées et dans l'armée ; en province, dans une école d'application militaire où une épidémie de diphtérie venait d'éclater, dans le Nord où une épidémie venait d'être signalée, dans un sanatorium en Haute-Savoie, dans la population urbaine, et la population paysanne, en Afrique du Nord.

Notre maître, M. le Professeur Robert Debré, nous a inspiré ce travail. Il a dirigé nos recherches ; il nous a constamment guidé et aidé. Nous ne saurions trop le remercier des conseils qu'il n'a cessé de nous prodiguer.

Ce travail n'a pu être mené à son terme qu'avec la bienveillance et l'aide de notre Maître, M. le Dr Ed. Lesné. Nous tenons à l'assurer de toute notre reconnaissance.

Nous avons fait nos expériences à l'Institut Pasteur de Garches. M. G. Ramon nous a accueilli dans

1. Nous remercions infiniment M. le Dr Paiseau, médecin de l'Hôpital Trousseau, M. le Professeur Couvelaire et M. le Professeur agrégé Lacomme, M. le Dr Bonnet, chef des travaux pratiques de bactériologie à la Faculté de Médecine, M. le Professeur Zoeller et MM. les Professeurs agrégés Andrieux et Boidé (du Val de Grâce), M. le Dr Poulain (de Saint-Etienne) et Mlle M. Nicolle (de Tunis) qui nous ont permis de recueillir ou qui nous ont envoyé des souches intéressantes.

son laboratoire comme un de ses élèves. Il a bien voulu nous guider, suivre et contrôler nos expériences. Il nous a éclairé de toute sa science. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre plus profonde gratitude.

LES PROPRIÉTÉS DU BACILLE DIPHTÉRIQUE

L'idée du génie épidémique est liée à celle d'augmentation de la virulence du germe. « Tout microbe est virulent, écrivent MM. Maurice Nicolle et Césari, quand il se multiplie dans l'organisme attaqué et l'envahit plus ou moins vite et plus ou moins complètement ». Sans doute le bacille diphtérique se multiplie bien au point d'attaque, mais il ne pénètre pas dans l'organisme, il n'a aucune tendance à l'envahir. Il végète en surface. « Il semble posséder, écrit Maurice Nicolle, une certaine virulence de surface. » Ceci est exact cliniquement. « Il possède une virulence locale », écrivent MM. Robert Debré et G. Ramon. Ce terme rend mieux compte des faits expérimentaux et cliniques. La virulence locale diffère ainsi de la définition de la virulence, générale pourrait-on dire, que nous venons de citer. Le bacille diphtérique reste sur la muqueuse, sur la porte d'entrée, sur le seuil de

l'organisme, « pour ainsi dire en dehors du corps » (E. Roux et A. Yersin).

Il secrète un poison, une toxine spécifique, qui pénètre dans l'organisme. Il possède, donc, une aptitude toxigène. Il a la qualité de produire un poison, lequel seul diffuse dans l'organisme et va frapper au loin des organes variés (E. Roux et A. Yersin).

Trois germes : le bacille diphtérique, le bacille tétanique et le bacille du botulisme possèdent ces deux propriétés : virulence locale et aptitude toxigène. Ils réalisent une pathologie particulière. Des découvertes importantes concernant ces germes ont été faites. Elles n'ont pas pu être appliquées à certains autres germes.

« Tout microbe est pathogène, écrit Maurice Nicolle, lorsqu'il se montre capable d'engendrer des troubles morbides, rien de plus ». MM. G. Ramon et Robert Debré ont appelé pouvoir pathogène essentiel du bacille diphtérique la propriété que possède ce germe d'attaquer localement l'organisme, de s'y multiplier et d'y produire sa toxine. Le pouvoir pathogène essentiel réunit les deux propriétés : la virulence locale et l'aptitude toxigène. Du fait de sa virulence locale, le bacille diphtérique se multiplie localement, dans le tissu cellulaire sous-cutané, au point d'inoculation, au cours de nos expériences. En se multipliant, le bacille diphtérique produit une plus grande quantité de toxine. Cette toxine agit sur les tissus. Elle mortifiera les tissus. Ces tissus mortifiés constitueront un nouvel aliment pour le bacille

diphtérique qui se multipliera davantage et produira plus de toxine.

En n'utilisant que des doses minimales de germes, les troubles morbides provoqués ainsi chez l'animal d'expérience sont uniquement et réellement les manifestations du pouvoir pathogène appartenant au germe lui-même et relevant de son essence même.

MOYENS D'ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS DU BACILLE DIPHTÉRIQUE

Il importe donc lorsqu'on veut étudier le bacille diphtérique d'envisager :

le pouvoir pathogène,
et le pouvoir toxigène.

Ces deux propriétés ne sont pas liées l'une à l'autre. M. E. Roux l'a indiqué formellement dès 1889. D'autres auteurs l'ont montré ensuite : Th. Smith (1897) et L. Martin (1898), G. Dean (1908), Orkwright (1911), Cary (1917), puis Barratt (1923), enfin Feierabend et Schubert (1930).

Dean dit très justement : « Une race de bacille diphtérique peut posséder la propriété de produire une toxine très active dans les milieux artificiels, mais, introduite dans un organisme animal, se montrer moins pathogène qu'une race douée de faibles propriétés toxiques *in vitro* ».

Les expérimentateurs ont porté presque toute leur

attention sur le rôle du pouvoir toxigène. D'autre part, les techniques destinées à apprécier le pouvoir pathogène, ou, comme le répètent improprement la plupart des auteurs, la virulence du bacille diphtérique, ont tellement varié avec les chercheurs, qu'il est bien difficile d'établir des comparaisons et d'apprécier, même d'une façon approximative, la valeur des conclusions de chacun. Les auteurs anglais écrivent dans leur excellente monographie : « Quoique la question ait été souvent étudiée par la suite, on ne peut pas dire que l'on ait réalisé un progrès fondamental peut-être parce que les éléments envisagés ne peuvent guère être standardisés. » Reisser fit des recherches avec des émulsions de culture solide.

Le plus souvent, dans la pratique, pour déterminer le pouvoir pathogène d'une souche de bacille diphtérique on injecte sous la peau du cobaye 1 cc. d'une culture en bouillon âgée de 24 ou 48 heures, et l'on constate la mort ou la survie de l'animal : le temps qui s'écoule entre le moment de l'injection et la date de la mort du cobaye d'épreuve mesure très grossièrement le pouvoir pathogène de la souche examinée.

D'autres expérimentateurs (Arkwright, Cary, Barratt, etc...), injectent aux animaux d'expériences des émulsions du bacille diphtérique cultivé en milieu solide, les doses étant exprimées en volume ou en millions de germes.

D'autres (Neisser et Gins, Zingher, Smeeton, Eagleton et Baxter, etc...) ont recours à une méthode dérivée de celle de Römer. Ils injectent, par exemple,

0,15 cc. d'une culture en bouillon âgée de 24 ou 48 heures dans le derme du cobaye. L'intensité de la réaction au point d'injection rend compte, indirectement, du pouvoir pathogène du germe injecté. Ces procédés manquent en général de finesse et de précision.

Celui de Barratt, par exemple, qui permet un dosage quantitatif approximatif du pouvoir pathogène d'une émulsion donnée, met en œuvre une masse trop importante de germes pour que soient bien mises en relief les véritables qualités pathogènes du bacille diphtérique qui a fourni l'émulsion.

Dans la méthode de Römer-Gins, qui est couramment utilisée à l'heure actuelle, la dose injectée dans la peau du cobaye peut renfermer une certaine quantité de toxine produite *in vitro* qui, à elle seule, est capable de déterminer une réaction intradermique. Il suffit, en effet, pour provoquer cette réaction d'une quantité de toxine correspondant à 1/100, 1/200 même de la dose mortelle pour le cobaye. La réaction locale que l'on observe peut donc être due à la fois à la toxine qui préexiste dans la culture, et au pouvoir pathogène du germe. Etant donné leurs imperfections, ces différents procédés nous ont paru insuffisants.

Pour que les résultats soient comparables, il faut que les méthodes soient identiques. Nous avons utilisé la technique qu'après maints essais, M. G. Ramon a réussi à mettre au point. Il utilise des dilutions graduées du germe seul et non du germe et de sa toxine.

Ces dilutions permettent en même temps qu'une détermination du « pouvoir pathogène essentiel » un véritable dosage. On peut ainsi apprécier, avec des chiffres, les modifications de ce pouvoir.

Une souche de bacille diphtérique est, immédiatement après son prélèvement chez le malade et son isolement à l'état de pureté, ensemencée sur toute la surface d'un tube (17 mm. de diamètre) de sérum de cheval coagulé. On laisse à l'étuve durant vingt-quatre heures seulement. Ceci afin d'éliminer complètement la production de toxine. Après la sortie de l'étuve et dernière vérification de la pureté de la culture, le tube de sérum coagulé est additionné de 10 cc. d'eau physiologique. La culture du bacille diphtérique, qui en recouvre la surface, est râclée et émulsionnée avec soin dans l'eau physiologique ajoutée.

Avec cette émulsion on prépare des dilutions au 1/10 et au 1/100. On prend trois verres. On met dans chacun d'eux 1 cc. de cette émulsion et 1 cc. de chacune de ces deux dilutions. On ajoute dans chacun d'eux 2 cc. d'eau physiologique. On injecte ainsi sous le volume de 3 cc. Les injections sont faites dans la paroi abdominale, dans le tissu sous-cutané.

Le pouvoir pathogène essentiel est inversement proportionnel à la dilution de l'émulsion microbienne qui détermine la mort du cobaye en un temps limité. Il est proportionnel à la durée de la survie du cobaye qui doit être toujours de même poids : 250 gr. On peut ainsi mesurer exactement ce pouvoir.

MM. E. Roux et A. Yersin, dès 1890, insistaient sur la nécessité d'employer des doses définies de culture, des cultures d'âge précis et d'apprécier leur virulence par la mort de l'animal inoculé dans un temps défini.

Nous n'avons donc utilisé comme milieu de culture qu'un milieu solide : le sérum de cheval coagulé. Nous n'avons pas étudié le pouvoir pathogène des germes qui ont poussé sur bouillon. Le pH, la qualité de la viande peuvent être différents. La viande peut être imparfaitement dégraissée. Même préparé avec une formule précise et étalonné, le bouillon peut varier du fait de conditions extérieures : alcalinité du verre, du ballon, etc... De plus, sur bouillon, le bacille diphtérique se multiplie, mais produit en même temps une toxine. Cette toxine varie suivant le germe. Mais elle varie aussi, et dans de très grandes proportions, suivant le bouillon sur lequel elle est produite. Dans ces conditions, on ne peut pas étudier le pouvoir pathogène essentiel d'un germe.

Les tubes de sérum coagulé avaient un même diamètre. Nous avons choisi, autant que faire se pouvait, des tubes ayant une même surface de milieu de culture.

Nos souches ont été diluées dans le sérum physiologique dont le volume a été exactement mesuré. Ce milieu, comme le sérum de cheval coagulé, est toujours semblable à lui-même.

Les cultures ont un âge précis, vingt-quatre heures.

Tous nos cobayes ont été injectés par voie sous-cutanée, dans le tissu cellulaire de la paroi abdominale. Nous n'avons utilisé que des cobayes jeunes, de même poids : 250 gr.

Toutes nos expériences ont été faites dans le laboratoire et sous la direction de M. G. Ramon, à l'Institut Pasteur de Garches.

Voici deux exemples montrant la concordance des résultats obtenus :

OBSERVATION XXV. — Fer... Marcel, 11 ans 1/2, Hôpital Trousseau. Entré le 1^{er} jour, le 14 mars 1933.

Angine diphtérique bénigne. Grosses amygdales. Fausse membrane unilatérale droite. La température est de 37°6.

Souche I : prélevée le 14 mars.

1 cc.	cobaye n° 14.92	mort en 48 heures.
1/10 cc. ..	— n° 14.92	— 5 jours.
1/100 cc. .	— n° 4.92	survit avec un gros œdème au point d'inoculation.

Souche II : prélevée le 3 avril.

1 cc.	cobaye n° 76.16	mort en 36 heures.
1/10 cc. ..	— n° 92.16	— 48 heures.
1/100 cc. .	— n° 84.16	— 48 heures.

Souche III : prélevée le 10 avril.

1 cc.	cobaye n° 20.12	mort en 36 heures.
1/10 cc. ..	— n° 7.12	— 48 heures.
1/100 cc. .	— n° 21.12	— 5 jours 1/2.

Souche IV : prélevée le 24 avril.

1 cc.	cobaye n° 88.19	mort en 36 heures.
1/10 cc. ..	— n° 96.19	— 36 heures.
1/100 cc. .	— n° 99.19	— 36 heures.

Souche V : prélevée le 1^{er} mai.

1 cc.	cobaye n° 76.34	mort en 48 heures.
1/10 cc. ..	— n° 67.34	— 36 heures.
1/100 cc. .	— n° 87.34	— 36 heures.

L'enfant quitte l'hôpital le 5 mai emmené par ses parents. Les prélèvements sont toujours positifs.

Souche VI : prélevée le 17 mai.

1 cc.	cobaye n° 54.38	mort en 36 heures.
1/10 cc. ..	— n° 58.38	— 36 heures.
1/100 cc. .	— n° 63.38	— 36 heures.

Souche VII : prélevée le 22 mai.

1 cc.	cobaye n° 72.38	mort en 24 heures.
1/10 cc. ..	— n° 50.38	— 36 heures.
1/100 cc. .	— n° 68.38	— 36 heures.

Souche X : prélevée le 11 juin.

1 cc.	cobaye n° 1.65	mort en 24 heures.
1/10 cc. ..	— n° 11.65	— 24 heures.
1/100 cc. .	— n° 5.65	— 36 heures.

OBSERVATION LXI. — Cha..., officier, 24 ans, entré à l'hôpital du Val-de-Grâce le 26 mars.

Angine diphtérique bénigne, ayant débuté le 3 février. La température était de 39°2. Chute en lysis en 5 jours. Malgré de nombreux antiseptiques, les nombreux prélèvements, sauf deux, ont toujours été positifs.

Souche I : prélevée le 26 mars.

- 1 cc. cobaye n° 22.94 le cobaye survit avec un
œdème au point d'in-
jection.
1/10 cc. . . . — n° 37.94 mort en 48 heures.
1/100 cc. . . . — n° 35.94 — 4 jours.

Souche II : prélevée le 10 avril.

- 1 cc. cobaye n° 14.12 mort en 24 heures.
1/10 cc. . . . — n° 24.12 — 36 heures.
1/100 cc. . . . — n° 22.12 — 36 heures.

Souche III : prélevée le 17 avril.

- 1 cc. cobaye n° 98.15 mort en 36 heures.
1/10 cc. . . . — n° 2.16 — 36 heures.
1/100 cc. . . . — n° 1.16 — 36 heures.

Souche IV : prélevée le 24 avril.

- 1 cc. cobaye n° 17.21 mort en 36 heures.
1/10 cc. . . . — n° 32.21 — 36 heures.
1/100 cc. . . . — n° 34.21 — 5 jours.

Souche V : prélevée le 28 avril.

- 1 cc. cobaye n° 28.21 mort en 24 heures.
1/10 cc. . . . — n° 19.21 — 36 heures.
1/100 cc. . . . — n° 11.21 le cobaye survit avec
une escarre au point
d'injection.

Souche VI : prélevée le 4 mai.

- 1 cc. cobaye n° 86.27 mort en 36 heures.
1/10 cc. . . . — n° 89.27 — 36 heures.
1/100 cc. . . . — n° 84.27 le cobaye survit avec un
léger œdème au point
d'injection.

Souche VII : prélevée le 8 mai.

- 1 cc. cobaye n° 91.27 mort en 36 heures.
1/10 cc. .. — n° 83.27 le cobaye présente un
œdème au point d'injection
et meurt le 6^e jour.
1/100 cc. . — n° 85.27 survit.

Souche VIII : prélevée le 11 mai.

- 1 cc. cobaye n° 90.32 mort en 24 heures.
1/10 cc. .. — n° 97.32 — 48 heures.
1/100 cc. . — n° 65.32.

Souche IX : prélevée le 15 mai.

- 1 cc. cobaye n° 67.32 mort en 36 heures.
1/10 cc. .. — n° 54.32 — 36 heures.
1/100 cc. . — n° 46.32 le cobaye survit avec une
escarre au point d'injection.

Souche X : prélevée le 22 mai.

- 1 cc. cobaye n° 59.38 mort en 24 heures.
1/10 cc. .. — n° 61.38 — 36 heures.
1/100 cc. . — n° 52.38.

Les prélèvements suivants ne nous ont pas permis d'isoler le bacille diphtérique. Tout isolement a été impossible du fait de la présence d'un protéolytique qui attaquait le sérum coagulé avant que le bacille diphtérique ait pu être isolé.

Souche XII : prélevée le 23 juin.

- 1 cc. cobaye n° 66.60 mort en 36 heures.
1/10 cc. .. — n° 64.60 — 36 heures.
1/100 cc. . — n° 49.60 le cobaye survit avec une
escarre au point d'injection
et meurt le 11^e jour.

En biologie on ne peut pas obtenir des résultats identiques. Cependant nous avons obtenu des résultats aussi concordants que possible.

Ainsi dans les deux exemples que nous venons de donner, ces expériences répétées à des époques différentes, près de dix fois pour chacun de ces deux malades, âgés respectivement de 11 et 24 ans, vivant dans des milieux différents, ayant tous les deux quitté l'hôpital pour reprendre une vie, probablement normale, sont sensiblement concordantes.

Nous pouvons donc mesurer d'une manière suffisamment sensible le pouvoir pathogène essentiel d'un germe pour savoir si ce pouvoir subit ou non des variations.

DU LIEN EXISTANT ENTRE LE POUVOIR PATHOGÈNE D'UN BACILLE DIPHTÉRIQUE ET SA MORPHOLOGIE

Il est classique de diviser les bacilles diphtériques suivant leur longueur, en bacilles longs, moyens et courts. On considère trop volontiers, encore à l'heure actuelle, qu'une angine diphtérique est d'autant plus grave que le bacille en cause est plus long. Les bacilles courts ne provoqueraient pas de maladies aussi graves que les bacilles moyens et surtout longs. On a même écrit que seuls les bacilles longs et moyens sont pathogènes et que les bacilles courts ne le sont pas. Ces notions sont presque érigées en loi ; les exceptions sont trop nombreuses pour qu'on puisse parler de loi.

La morphologie n'a qu'une importance secondaire. MM. G. Ramon, Robert Debré et leurs élèves ont déjà insisté sur ce point à maintes reprises. Avec Jean Bernard, ils écrivent : « L'étude du pouvoir pathogène

essentiel du germe diphtérique peut rendre des services dans la discrimination des bacilles diphtériques vrais et des bacilles pseudo-diphtériques. Alors que la dénomination de bacilles « diphtériques courts », adoptée par tous les laboratoires, laisse le clinicien dans le doute, notamment en ce qui concerne les sujets considérés comme porteurs de germes, cette technique permet de distinguer les vrais bacilles diphtériques, possédant un pouvoir pathogène très réduit d'un bacille pseudo-diphtérique ». Avec P.-L. Thiroloix, ils estiment que la morphologie d'un germe diphtérique n'a qu'une importance secondaire. Le pouvoir pathogène d'un germe est sans rapport avec sa forme. Au cours de son étude biologique de 40 cas de diphtéries graves et mortelles pendant le premier semestre 1930, P.-L. Thiroloix écrit : « Quatre angines diphtériques à bacilles longs seuls n'ont présenté aucune gravité.

« Les angines diphtériques à bacilles moyens et longs et les angines diphtériques à bacilles courts se partagent nos cas, quelle que soit leur gravité, avec une fréquence un peu plus grande de bacilles moyens et longs pour les diphtéries sévères.

« Les diphtéries mortelles (6 cas) ont été dues :

trois fois à des bacilles moyens seuls,
une fois à des bacilles moyens courts.

« Les bacilles moyens et courts n'ont donc pas, comme on l'a dit, une virulence inférieure à celle des bacilles longs ».

Nos expériences confirment entièrement ces faits. Etant donné leur importance, nous apportons ici de nouvelles preuves en leur faveur.

Au cours de notre étude portant sur un grand nombre de cas de diphtérie, nous avons noté avec soin les caractères cliniques de la maladie, l'aspect morphologique des germes isolés et nous avons déterminé « le pouvoir pathogène essentiel » de ces bacilles. Pour apprécier la morphologie d'un bacille nous ne tenons compte que de l'examen microscopique des germes de la première culture, obtenue sur sérum coagulé après dix-huit ou vingt-quatre heures d'étuve ; car, comme nous le verrons, la forme et la taille des bacilles peuvent varier ultérieurement.

La détermination du pouvoir pathogène essentiel est faite selon la technique mise au point par M. G. Ramon et que nous avons décrite plus haut.

Nous considérons une souche comme douée d'un pouvoir pathogène essentiel très élevé ou hautement pathogène, lorsque la mort des trois cobayes injectés avec 1 cc., 1/10 cc., 1/100 cc. de l'émulsion, survient en moins de quarante-huit heures.

Le pouvoir pathogène essentiel est moyen, lorsqu'un ou deux cobayes seulement meurent en moins de quarante-huit heures.

Le pouvoir pathogène essentiel est faible, lorsque la mort ne survient, pour le cobaye qui a reçu la plus forte quantité de germes, que le troisième ou le quatrième jour, ou lorsqu'il ne se produit que des

lésions locales au point d'injection : œdème puis escarre qui tombe, laissant un ulcère atone qui se cicatrise ensuite très lentement.

Le pouvoir pathogène est nul, lorsque tous les cobayes, vivants le quatrième jour, ne présentent aucune lésion locale.

Voici quelques exemples montrant qu'un bacille court peut posséder un pouvoir pathogène plus ou moins élevé et doit, par conséquent, être considéré comme un vrai bacille diphtérique.

I. — BACILLES COURTS PURS.

OBSERVATION XXIII. — All... Lucien, 2 ans 1/2. Angine diphtérique commune.

Prélèvement I : le 2^e jour.

Dans les cavités nasales : bacille court.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 48 heures.

OBSERVATION XXIV. — All... Andrée, 6 ans. Vaccinée par l'anatoxine. Porteur de germes.

Prélèvement I : le 15 mars.

Cavités nasales, bacille court.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 24 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

Prélèvement II : le 4 avril.

Cavités nasales : bacilles moyens et courts.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 24 heures.
1/100 cc.	— 2 jours 1/2.

OBSERVATION CLXI. — Par... Jacqueline, 2 ans.

Angine diphtérique maligne hypertoxique.

Entre le 12^e jour d'une rougeole, le 4^e jour de l'angine diphtérique. L'enfant meurt 48 heures après.

Dans la gorge et dans les fosses nasales, on isole seulement des bacilles courts.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis.

1^o Dans la gorge :

1 cc. tue un cobaye en 3 jours 1/2.

2^o Dans les fosses nasales :

1 cc. tue un cobaye en 4 jours.

1/10 cc. Le cobaye survit avec une escarre importante.

1/100 cc. tue un cobaye en 48 heures.

OBSERVATION XXVI. — Roi... Raymond, 5 ans. Angine maligne hypertoxique, traitée le 3^e jour, et ayant provoqué la mort le 11^e jour. Un seul prélèvement a été effectué : bacilles courts purs. Ils possèdent un pouvoir pathogène très élevé.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 48 heures.
1/100 cc.	— 48 heures.

OBSERVATION CLXXVI. — Lai... Simone.

Angine grave ; fausse membrane très étendue.

Prélèvement I : le jour de l'entrée : pas de bacilles diphtériques.

Prélèvement II : le lendemain : bacilles courts purs doués d'un pouvoir pathogène moyen.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. — 36 heures.

OBSERVATION XXX. — Bon... Jacques, 1 an. Porteur de germes. Deux prélèvements, faits à 3 semaines d'intervalle, ont permis d'isoler dans les fosses nasales un bacille court peu pathogène.

1 cc. tue un cobaye en 3 jours.

OBSERVATION XXI. — Gau... Colette, 6 ans 1/2. Angine diphtérique bénigne.

Prélèvement II : le 27 mars, 22 jours après le début de l'angine.

Bacilles courts.

1 cc. tue un cobaye en 4 jours.

II. — BACILLES MOYENS ET COURTS.

OBSERVATION XXVII. — Deu... Marguerite, 4 ans 1/2. Angine diphtérique commune.

Entre le 2 juin, le 2^e jour.

La température est de 38°8. L'état général est bon.

Une fausse membrane épaisse, blanc jaunâtre, bilatérale, englobe la luette. Jetage unilatéral.

Paralysie du voile du palais ultérieure.

Nous avons isolé dans le nez des bacilles moyens et courts.

1 cc.	tue un cobaye en 48 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 5 jours 1/2.

OBSERVATION XX. — Mab... Yvonne, 4 ans.

Entre à l'hôpital le 8 janvier, le 2^e jour. Angine diphtérique bénigne. Otite.

L'enfant reçoit, comme tous les enfants hospitalisés dans ce pavillon, une première injection d'anatoxine le 8 janvier et une deuxième le 27 janvier. Malgré les conseils elle ne revient pas pour la 3^e injection.

Mais le 23 février elle est hospitalisée le 2^e jour d'une nouvelle angine diphtérique bénigne. La température est de 38°. Il existe deux fausses membranes sur les bords internes des amygdales. Angine cliniquement diphtérique chez une enfant présentant une réaction de Schick négative.

Nous avons trouvé des bacilles moyens et courts qui possédaient un pouvoir pathogène très élevé. Nous avons recommencé notre expérience quelques jours après.

1^{er} essai le 24 mars :

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 2 jours 1/2.

2^e essai le 28 mars :

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	Le cobaye survit avec une es-
	carre, puis meurt tardivement

OBSERVATION XXV. — Fer... Marcel, 11 ans 1/2.

Angine diphtérique bénigne. Huit prélèvements ont été faits pendant 3 mois. 5 fois nous avons obtenu des bacilles moyens et 3 fois des bacilles moyens et courts. Ces huit souches possédaient toutes un pouvoir pathogène très élevé.

OBSERVATION III. — Mig... Odette, 8 ans. Porteur de germes, depuis 1 mois.

Prélèvement II : le 27 juin.

Dans les cavités nasales, bacilles moyens et courts.

1 cc.	tue un cobaye en	24 heures.
1/10 cc.	—	24 heures.
1/100 cc.	—	36 heures.

III. — BACILLES LONGS ET COURTS.

OBSERVATION CLXV. — Gry... Madeleine.

Angine diphtérique maligne. Un prélèvement dans les fosses nasales nous a offert des bacilles longs et courts doués d'un pouvoir pathogène moyen.

1 cc.	tue un cobaye en	36 heures.
1/10 cc.	—	36 heures.
1/100 cc.	—	6 jours.

OBSERVATION XXII. — Lar... Claude, 12 ans 1/2.

Angine diphtérique commune.

Prélèvement III : le 17 avril, 13 jours après le début de l'angine.

Bacilles longs et courts.

1 cc.	Le cobaye survit.
1/10 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

Prélèvement IV : le 24 avril.

Bacilles moyens et courts. Bacilles longs au moment de l'inoculation.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

Dans les cavités nasales, le même jour, nous avons isolé un bacille court.

1 cc. et 1/10 cc. ont déterminé un léger œdème au niveau de l'inoculation.

Il eut été intéressant de dissocier ces souches mixtes composées de bacilles courts et de bacilles moyens ou longs, afin d'étudier le pouvoir pathogène de chacun de ces deux groupes de bacilles. Malgré nos très nombreuses tentatives, comme nos prédécesseurs, nous n'avons jamais pu obtenir une telle dissociation.

Ainsi chez treize sujets malades ou porteurs de germes sains ou convalescents, nous avons trouvé :

- deux fois des bacilles longs et courts ;
- huit fois des bacilles moyens et courts ;
- dix fois des bacilles courts.

Toutes ces souches étaient douées d'un pouvoir

pathogène. Sur ces vingt souches, treize possédaient un pouvoir pathogène très élevé.

Sur les dix souches composées uniquement de bacilles courts, quatre possédaient un pouvoir pathogène très élevé, et six un pouvoir pathogène faible.

Les quatre souches très pathogènes venaient :

d'une angine maligne hypertoxique mortelle,
d'une angine grave,
et d'une angine commune.

La quatrième a été isolée chez un sujet sain qui avait été heureusement vacciné par l'anatoxine.

Les six souches peu pathogènes ont été recueillies :

au cours d'une angine diphtérique maligne mortelle traitée le quatrième jour,
au cours d'une angine commune,
chez un porteur de germes convalescent,
et chez deux porteurs de germes sains.

Ces six souches ont été prélevées une fois dans la gorge et cinq fois dans les fosses nasales.

Dans un travail fait en 1931, Henri Merlaud estime que les formes courtes pures sont rares et que pratiquement on peut négliger cette forme.

Nous ne saurions adopter cette conclusion, puisque nous avons recueilli dix souches composées uniquement de bacilles courts et douées d'un pouvoir pathogène en tous points comparables à des souches composées de bacilles longs ou moyens.

Il n'existe donc aucun lien entre le pouvoir patho

gène d'un bacille diphtérique et sa morphologie. Notion d'autant plus importante à retenir que les bacilles diphtériques courts et les faux bacilles diphtériques dits d'Hofmann sont plus facilement confondus.

Inversement, on tend à considérer que les faux bacilles diphtériques ne présentent pas de forme moyenne et encore moins de forme longue. En présence d'un bâtonnet, recueilli dans la gorge, ayant l'allure d'un bacille diphtérique, et de taille moyenne ou longue, on n'hésite pas, en général, à affirmer qu'il s'agit d'un bacille de Loeffler. La distinction entre un vrai et un faux bacille diphtérique peut être très délicate, c'est ce que nous allons montrer au chapitre suivant.

DISTINCTION ENTRE UN VRAI ET UN FAUX BACILLE DIPHTÉRIQUE PAR L'ÉTUDE DU POUVOIR PATHOGÈNE

La morphologie d'un bacille supposé diphtérique n'est pas suffisante à elle seule pour établir la nature diphtérique vraie de ce bacille. Nous venons de montrer que des bacilles courts peuvent être de nature diphtérique. Des bacilles moyens et longs, supposés toujours diphtériques, peuvent être en réalité de faux bacilles diphtériques, des bacilles non pathogènes donc simplement diphtérimorphes.

Est-ce que les autres caractères : granulations métachromatiques polaires de Babès ou de Neisser, décoloration par l'action prolongée de l'alcool absolu, fermentation du glucose, action hémolytique, etc... peuvent permettre d'affirmer sûrement qu'un germe diphtérimorphe est pathogène et mérite le nom de diphtérique vrai ? Non, ces méthodes sont insuffisantes.

Si en présence d'une angine cliniquement diphtérique, on peut reconnaître au bacille isolé la qualité pathogène, il n'en est pas de même lorsque le bacille est recueilli chez un sujet sain en apparence. Là, le seul moyen de différenciation qui s'offre, à l'heure actuelle, à nous est l'étude du pouvoir pathogène du germe. Pour nous assurer que les effets produits chez le cobaye sont imputables au seul bacille diphtérique, nous avons chaque fois inoculé en même temps un cobaye vacciné par l'anatoxine. Ces cobayes immunisés ont toujours survécu. Les auteurs anglais dans leur monographie « *Diphtheria* » concluent formellement qu'une souche non virulente pour les cobayes, n'est pas virulente pour l'homme, et qu'une souche virulente pour les cobayes, à n'importe quel degré que ce soit, est virulente pour l'homme.

Dès le début de l'ère bactériologique, ce fait a été signalé. F. Loeffler, assistant de Robert Koch, cultiva le premier le bacille diphtérique et prouve son rôle pathogène. Dès 1887, il insiste sur la valeur pathogène du germe, comme seul moyen d'affirmer la nature diphtérique d'un germe. En effet, en 1887, Loeffler apporte l'étude de 10 nouveaux cas de diphtérie. Dans l'un de ces cas il avait fait une observation qu'il considérait comme importante. La culture sur sérum sanguin de germes recueillis au cours d'un de ces cas avait déterminé la mort d'un cobaye en deux jours. Mais cette culture n'était pas pure. Il put ultérieurement isoler une colonie pure composée de bâtonnets de forme caractéristique. Les deux cobayes

inoculés avec cette culture pure survécurent, tandis que les cobayes inoculés avec la culture originelle (pas entièrement pure) mouraient avec des lésions caractéristiques. Les deux souches présentaient une morphologie voisine et des propriétés biologiques différentes. Il existe, concluait-il, des bacilles non virulents, très semblables aux bacilles virulents, tout comme il existe des vibriens cholériques et des bacilles pseudo-cholériques. Il recommandait d'inoculer chaque souche au cobaye. Seul, disait Loeffler, un examen attentif des caractères morphologiques et biologiques permettait de séparer les « pseudo » organismes, d'un réel organisme virulent.

Hofmann isola un bacille faux diphtérique qui porte son nom. Mais il ne put établir aucun caractère différentiel indiscutable. Il se demanda même s'il n'existait pas deux espèces ; l'une facile à distinguer du germe de Loeffler et l'autre difficile.

E. Roux et A. Yersin, en 1888, découvraient quelques signes différentiels. Ils reconnaissaient que ces distinctions morphologiques n'étaient pas constantes.

Ainsi dès le début de l'ère bactériologique, on a noté l'existence de faux bacilles diphtériques non virulents, dont certains ne se différencient des vrais bacilles diphtériques que par l'absence de tout pouvoir pathogène.

Cette question a été reprise maintes fois depuis et en particulier par Henry Merlaud, qui a consacré sa thèse, en 1931, à l'étude des bacilles diphtériques et

diphthérimorphes. Il conclut également que seule l'étude du pouvoir pathogène permet de distinguer ces derniers d'un vrai bacille diphthérique.

Nous voulons insister sur ces faits si importants, et rapporter les observations et les expériences où nous avons trouvé des bacilles moyens et longs ne possédant aucun pouvoir pathogène.

OBSERVATION I. — Kla... Hélène, 5 ans 1/2.

Angine diphthérique grave. L'enfant était malade depuis 3 jours. Son frère est mort le matin même de diphthérie.

La température est de 39°6 et est restée 48 heures au-dessus de 39°. L'haleine est fétide. Les fausses membranes sont très étendues. Il n'y a ni jetage ; ni hémorragie. La température est redevenue normale en 5 jours. Dans le même laps de temps, la gorge s'est complètement nettoyée.

Paralysie du voile du palais ultérieurement.

Prélèvement I. — Le 16 avril, jour de l'entrée de l'enfant.

Bacilles longs purs, 24 heures après.

Le jour de l'inoculation, on trouve de très nombreux bacilles longs ; quelques bacilles moyens et courts.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 4 jours 1/2.

Prélèvement II. — Le 17 mai.

Dans la gorge, nous ne trouvons que des bacilles moyens et longs. Ils ne possèdent aucun pouvoir pathogène. Les 3 cobayes inoculés survivent sans présenter la moindre lésion.

Dans le nez, nous décelons des bacilles courts. Ils ne possèdent également aucun pouvoir pathogène.

OBSERVATION II. — Agu... Micheline, 4 ans.

A été vaccinée par l'anatoxine par le médecin des écoles.

1^{re} injection le 23 février 1932.

2^e — le 15 mars 1932.

3^e — le 5 avril 1932.

L'enfant entre le 12 avril.

L'état général est bon. La température est de 37°5. Il existe une fausse membrane unilatérale droite, peu étendue.

La réaction de Schick est négative.

Un prélèvement fait le 12 avril avait isolé des bacilles moyens purs. L'émulsion injectée au cobaye contenait des bacilles longs. Ils ne possèdent aucun pouvoir pathogène. Les 3 cobayes inoculés survivent sans présenter la moindre lésion.

L'enfant avait donc été correctement vaccinée l'année dernière. Elle présentait une immunité suffisante. Le germe ne possédant aucun pouvoir pathogène, n'était donc pas un bacille diphtérique. Il ne s'agissait pas d'une angine diphtérique.

OBSERVATION III. — Mig... Odette, 8 ans.

Porteur de germes depuis un mois, lorsque le premier prélèvement est effectué.

Aucun germe n'est mis en évidence dans les cavités nasales.

Prélèvement I : le 12 juin.

Dans la gorge : bacilles moyens.

Plusieurs passages sont nécessaires pour obtenir une souche pure. Bacilles moyens et courts. Le bouillon nutritif reste très clair. A la surface se développe un très beau voile blanc.

Le germe est étudié le 4 juillet. Il ne possède aucun pouvoir pathogène.

Prélèvements II et III : le 19 et le 27 juin. Ont permis d'isoler dans les fosses nasales un bacille pathogène.

OBSERVATION IV. — Di. Ber... Micheline, 13 mois.

Nourrisson tuberculeux contaminé par son père.

Abcès froid au pied gauche. La cutiréaction est positive.

L'enfant est porteur de germes depuis le 20 mai.

Prélèvement I : le 19 juin.

Dans la gorge : bacilles moyens.

Le bouillon nutritif est assez clair. Beau voile à la surface. Le germe ne possède aucun pouvoir pathogène. Nous avons recommencé l'étude biologique de ce germe. Tous les cobayes ont survécu, sans présenter la moindre escarre.

Le même jour, dans le nez, nous avons isolé des bacilles moyens.

1 cc. tue un cobaye en 7 jours 1/2.

Prélèvement II : le 23 juin.

Les bacilles isolés ont un aspect moyen et court. Ils ne possèdent aucun pouvoir pathogène.

OBSERVATION V. — Pierrette M...

A été séparée dès sa naissance de sa mère tuberculeuse. Vaccination par le B. C. G. à l'âge de trois semaines, l'enfant est envoyée au Placement Familial en Sologne.

Le 4 mai 1933 — à 5 ans — elle est mise en observation dans le service de M. le Pr. Robert Debré pour des troubles de la marche apparus récemment. Les examens clinique et radiologique sont négatifs et l'enfant est renvoyée en Sologne le 15 mai. Le 4 mai un prélèvement systématique

est fait. Nous décelons quelques bacilles courts que nous n'avons pu isoler.

Le 14 mai, l'enfant était fatiguée. Elle présentait un coryza et un léger érythème des amygdales. On pratique à nouveau un prélèvement : aucun germe dans la gorge. Dans le nez : des bacilles longs et moyens. Sur le repiquage suivant des bacilles courts se développent. Le germe ne présente aucun pouvoir pathogène. Le lendemain du prélèvement l'enfant est partie au Placement Familial en Sologne. Quelques jours après on note une élévation de température et une angine érythémateuse, puis un ictère. L'infirmière qui soignait l'enfant, à la crèche de M. le Pr. Robert Debré, à l'hôpital Beaujon, avait présenté quelques jours auparavant une angine rouge avec température élevée. L'énanthème était si intense, que son médecin avait redouté une scarlatine; quelques jours après un ictère est apparu.

Aucun des enfants qui ont voyagé avec Pierrette M... et ceux avec lesquels elle a été en contact ensuite, n'a présenté de diphtérie. Il s'agissait donc d'une forme rare d'angine grippale avec hépatite. La clinique et l'étude biologique du germe isolé ont permis d'affirmer que le bacille de Klebs Loeffler n'était pas en cause.

OBSERVATION VI. — Cail... Julien, 21 ans.

Porteur de germes depuis un an.

Prélèvement I : le 24 avril.

Bacilles longs purs. Le bouillon nutritif est trouble. Il n'y a pas de voile à la surface.

Ce germe malgré sa longueur ne possède aucun pouvoir pathogène.

Prélèvement II : le 20 mai.

Bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 48 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

OBSERVATION X. — Fer... Marie, 10 ans.

Vaccinée en 1929 par l'anatoxine. A reçu 25 unités. Elle présente une angine diphtérique. La guérison a été très rapide. Le prélèvement, fait après la guérison clinique, contenait des bacilles moyens et longs. Au moment de l'inoculation, ils étaient moyens et courts.

La souche n'avait aucun pouvoir pathogène.

OBSERVATION XI. — Bas... Félicie, 12 ans.

Présente une angine bénigne. Sa sœur, vaccinée par l'anatoxine (50 unités), n'est pas porteur de germes.

Nous n'avons pu étudier le prélèvement I, fait au moment de l'angine, le tube ayant été cassé au cours de l'envoi.

Prélèvement II : bacilles courts lorsque nous l'avons examiné pour la première fois. Bacilles longs et moyens au moment de l'inoculation.

La souche ne présentait aucun pouvoir pathogène.

OBSERVATION XV. — En juillet 1933, M^{me} C... fait une angine avec fausse membrane. M. Ramon étudie le prélèvement, 24 heures après il trouve quelques bacilles ayant l'aspect des bacilles de Loeffler non typiques. Le lendemain pas de bacilles diphtériques. La malade guérit sans sérothérapie.

Les enfants de M^{me} C... ont présenté quelques jours après une angine avec fausse membrane. La guérison s'est faite sans sérothérapie.

OBSERVATION XVI. — De Joigny, on nous a adressé en mai 1933, une souche de bacilles diphtériques. Elle provenait d'un malade qui avait fait plusieurs fois, depuis quelques mois, des angines dont la nature diphtérique avait été affirmée chaque fois par le laboratoire. La souche qui nous a été adressée ne présentait aucun pouvoir pathogène.

OBSERVATION XVII. — Rob..., 50 ans.

Ce malade présente en février 1933 une angine à fausse membrane. Un prélèvement permet d'isoler des bacilles longs et moyens. Ces bacilles, conservés depuis dans le laboratoire de Garches, ont toujours présenté une forme moyenne, quelques bacilles courts n'ayant fait leur apparition qu'en mai 1933. En décembre 1933, les bacilles présentent un aspect long et granuleux.

Toutes les inoculations qui ont été faites n'ont permis de déceler aucun pouvoir pathogène.

OBSERVATION XVIII. — M^{lle} Bru... Bacilles longs et moyens ne possédant aucun pouvoir pathogène

Une épidémie de diphtérie avait été signalée à Amiens au début d'avril 1933. Devant l'extension locale de l'épidémie, on prévint M. Calmette qui nous fit parvenir trois souches.

OBSERVATION XII. — Souche 4. Aspect morphologique : bacilles courts.

OBSERVATION XIII. — Souche 19. Aspect morphologique : bacilles moyens et courts. Aspect des cultures en bouillon nutritif après 48 heures ; bouillon trouble ; petit voile à la surface ; disque blanc net sur les parois du tube.

OBSERVATION XIV. — Souche 45. Aspect morphologique : bacilles moyens purs. Aspect des cultures en bouillon nutritif après 48 heures : bouillon assez clair ; pas de voile à la surface ; petit dépôt blanchâtre sur les parois.

Ces trois souches ne présentaient absolument aucun pouvoir pathogène, aucun pouvoir toxigène.

Il ne s'agissait donc certainement pas de porteurs de germes diphtériques.

Une épidémie de diphtérie apparut en février dans une école spéciale militaire d'officiers. Des prélèvements ont été faits chez tous les officiers bien portants et dans leurs familles.

OBSERVATION VII. — The... Porteur de germes.

Le germe possède un pouvoir pathogène peu élevé.

1 cc. tue un cobaye en 2 jours 1/2.

Plus tard nous avons trouvé des bacilles longs et moyens purs. La souche ne possédait aucun pouvoir pathogène.

OBSERVATION VIII. — Pag... Porteur de germes.

La souche pure comprend uniquement des bacilles longs purs. Elle ne possède aucun pouvoir pathogène.

OBSERVATION IX. — Jacques Bou... Fils d'un officier. Porteur de germes.

Nous avons étudié deux prélèvements.

Prélèvement I : le 8 juin, bacilles longs purs.

La souche inoculée est composée de bacilles longs et moyens, un peu plus épais que des bacilles diphtériques.

La souche ne possède aucun pouvoir pathogène.

Prélèvement II : le 23 juin.

Les bacilles sont extrêmement longs et ne possèdent également aucun pouvoir pathogène.

Ainsi au cours d'une petite épidémie, dans une petite ville de province (observations VII, VIII et IX), nous avons trouvé chez trois porteurs de germes, dans la gorge, des bacilles longs, longs et moyens, nullement pathogènes.

Une fois, au contraire, l'étude du pouvoir pathogène du germe, nous a permis d'affirmer le diagnostic de rhinite diphtérique.

OBSERVATION XIX. — Leb... Armand, 6 ans, non vacciné.

C'est le dernier d'une famille de 6 enfants. Il a toujours été bien portant, jusqu'en janvier 1933. A cette époque s'est installé un coryza mucopurulent. Ce coryza mucopurulent persiste depuis 3 mois, sans que la mère ait remarqué la moindre altération de l'état général. Aucune irritation au pourtour des narines. Aucune fausse membrane, quelques croûtes seulement. Aucun signe de syphilis. La réaction de Wassermann est négative.

Le 15 avril, un prélèvement est effectué ; très nombreux cocci et staphylocoques. Très rares bâtonnets, gros, trapus, à bouts carrés, quelques-uns incurvés, longs et moyens.

Le 19 avril, un 2^e prélèvement est effectué. L'aspect des

germes le lendemain est identique au premier prélèvement. Nous sommes arrivé à isoler des bacilles moyens et longs ayant les caractères des bacilles diphtériques, avec des granulations.

Inoculation aux cobayes le 29 avril :

1 cc. cobaye n° 89.19 mort en 36 heures.

1/10 cc. .. — n° 79.19 — en 36 heures.

Il s'agissait donc bien d'un coryza diphtérique malgré l'absence de fausses membranes. L'enfant n'est plus revenu et nous ignorons l'évolution de cette rhinite diphtérique.

C'est surtout chez les nourrissons âgés de moins de 18 mois qu'il est très difficile de séparer un vrai bacille diphtérique d'un bacille diphtérimorphe.

TABLEAU I. — NOURRISSONS AYANT MOINS DE DIX-HUIT MOIS

	Hôpital Trousseau	Hôpital Beaujon	Clinique Baudelocque Nouveaux-nés	Sologne	Thèse Merlaud
<i>Etude du pouvoir pathogène des souches :</i>					
Très élevé.	2	1			
Moyen.....	3	2	2	1	5
Faible.....	1	1			
Nul.....	2	9	3		49
<i>Formes cliniques :</i>					
Angine bénigne.....	1				
Croup.....	1				
Trachéo-bronchite.....	1				
Adénoïdite.....		1			
Coryza.....	2	2		1	
Porteurs de germes pathogènes ..	1	1	2		
Porteurs de germes non pathogènes.....	2	9	3		

I. — A l'Hôpital Trousseau, nous avons étudié les germes de 8 nourrissons.

Chez aucun nous n'avons trouvé de bacilles courts,

Chez 3 nous avons trouvé des bacilles moyens,

Chez 5 des bacilles moyens et longs.

Deux nourrissons (obs. IV et CXCI) étaient porteurs de germes diphtérimorphes non pathogènes.

Chez les 6 autres, nous avons trouvé des bacilles pathogènes.

Rib... (obs. XLI), 15 mois, rachitique, très mauvais état général. Entre le 1^{er} jour, et fait une angine bénigne due à un germe très pathogène, le plus pathogène que nous ayons observé au cours de nos recherches. Seule, l'extrême précocité de la sérothérapie a permis une évolution aussi favorable, chez un nourrisson présentant un aussi mauvais état général.

Ste... Marguerite, 17 mois (obs. LXXXIV) a présenté une atteinte diphtérique au décours d'une rougeole : la localisation laryngée a déterminé un croup dont l'évolution a été fatale après trois tubages.

Car... Raymond (obs. CLXXV) a présenté une localisation exceptionnelle pour son âge. A 3 mois, il a fait une diphtérie trachéobronchique sans aucune localisation supérieure. Les bacilles moyens et longs dans la gorge, moyens dans les fosses nasales possédaient un pouvoir pathogène moyen.

Des 3 autres nourrissons, 2 (obs. IV et CLXXXV) présentaient un coryza diphtérique et le troisième était un porteur de germes sain (obs. CLXXVIII), âgé de 2 mois.

II. — Dans la crèche de M. le Professeur Robert Debré à l'Hôpital Beaujon, nous avons eu 4 enfants porteurs de germes pathogènes. Parmi eux, 2 présentaient un coryza diphtérique (Cha... et Ast... observations XXIX et XXXIX) et un, une adénoïdite diphtérique (Foy..., observation LIV).

Nous n'avons pu les déceler qu'en ensemençant systématiquement tous les enfants. Sans l'inoculation au cobaye de tous ces germes, nous n'aurions pu faire aucune discrimination. Nous avons, en effet, trouvé des germes chez treize nourrissons et deux infirmières.

1^o Les deux infirmières et neuf nourrissons avaient des bacilles non pathogènes. Sept avaient des bacilles courts, deux des bacilles moyens et courts.

OBSERVATION XXVIII. — Dab...

Deux prélèvements à un mois d'intervalle. Chaque fois bacilles moyens et courts ne possédant aucun pouvoir pathogène.

OBSERVATION XCLIX. — Anq...

Bacilles courts et moyens ne possédant aucun pouvoir pathogène.

2^o Quatre nourrissons avaient des bacilles pathogènes.

OBSERVATION XXIX. — Cha... Jacques.
Coryza bilatéral diphtérique.

Prélèvement I : le 25 avril.

Bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 48 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 2 jours 1/2.

Le germe persista avec les mêmes caractères morphologiques et biologiques dans les cavités nasales, pendant près de 2 mois, jusqu'au 9 juin.

Puis, sans qu'aucune modification morphologique se soit produite, le germe recueilli ne possédait plus aucun pouvoir pathogène. La morphologie des germes isolés dans la gorge et les fosses nasales ressemblait à tel point à celle d'un bacille pathogène que, lorsque l'enfant fut passé dans un autre hôpital, il fut dirigé immédiatement au pavillon de la diphtérie et reçut aussitôt du sérum antidiphtérique.

OBSERVATION XXXIX. — Ast... Ambroisine.

Coryza sérosanglant unilatéral gauche.

Bacilles moyens pathogènes.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 24 heures.
1/100 cc.	— 3 jours.

OBSERVATION LIV. — Foy... Solange.

Adénoidite diphtérique latente.

Bacilles moyens pathogènes.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 3 jours.

OBSERVATION XXX. — Bon... Jacques.

L'enfant est suivi depuis plus de 6 mois et n'a jamais présenté le moindre signe de diphtérie.

Prélèvement I : le 16 mai, bacilles courts purs.

1 cc. tue un cobaye en 3 jours.

Prélèvement II : le 9 juin, bacilles courts purs.

1 cc. Le cobaye est malade, mais survit.

III. — A la crèche de l'Hôpital Baudelocque, dans le Service de M. le Professeur Couvelaire, plusieurs enfants avaient dans leurs fosses nasales des bacilles moyens. Ces nouveau-nés ne pouvaient partir au Placement familial en Sologne. A la demande de M. le Professeur agrégé M. Lacomme, nous avons étudié cinq germes :

1^o Trois ne possédaient aucun pouvoir pathogène :

OBSERVATION XXXI. — Cor...

Aspect morphologique : bacilles moyens.

Culture sur bouillon nutritif : liquide trouble, très beau voile.

OBSERVATION XXXII. — Lie...

Aspect morphologique : bacilles moyens.

Culture sur bouillon nutritif : bouillon trouble, beau voile.

OBSERVATION XXXIII. — Sim...

Aspect morphologique : bacilles moyens.

Culture sur bouillon nutritif : bouillon trouble, beau voile.

2^o Deux possédaient un pouvoir pathogène :

OBSERVATION XXXIV. — Man...

Aspect morphologique : bacilles moyens..

Culture sur bouillon nutritif : liquide clair, beau voile.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. — 36 heures.

OBSERVATION XXXV. — Gui...

Aspect morphologique : bacilles longs et moyens.

Au moment de l'inoculation : bacilles moyens et quelques courts.

Culture sur bouillon nutritif : liquide assez clair, beau voile.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1 cc. — 2 jours 1/2.

1/100 cc. — 48 heures.

M. Aviragnet avait demandé à son élève Henry Merlaud de faire la discrimination entre les vrais et les faux bacilles diphtériques chez les nourrissons hospitalisés dans sa crèche. 65 nourrissons ont été étudiés ; 84 prélèvements ont été effectués. Voici les résultats obtenus par cet auteur :

Onze nourrissons n'étaient porteurs d'aucun germe diphtérimorphe ;

Cinquante quatre nourrissons étaient porteurs de germes diphtérimorphes.

Chez 33 de ces derniers, Merlaud a isolé un bacille court type bacille d'Hofmann. Chez 16 autres, il a isolé un bacille cutis commune ou un bacille « diphtérimorphe mal caractérisé » mais non diphtérique.

Aucun de ces 49 germes n'était pathogène pour le cobaye.

Cinq seulement parmi ces 54 nourrissons étaient réellement porteurs de germes diphtériques.

Nous avons trouvé également une faible proportion de nourrissons porteurs de germes diphtériques. Quatorze nourrissons étaient porteurs de germes diphtérimorphes. Treize seulement étaient de vrais porteurs de germes ou atteints de manifestations diphtériques. C'est donc seulement en étudiant les propriétés biologiques des germes recueillis chez les nouveau-nés que l'on pourra affirmer la présence du bacille diphtérique.

Au cours de notre travail, où nous avons étudié le pouvoir pathogène de 542 souches, nous avons trouvé 21 fois des bacilles longs et moyens ne possédant aucun pouvoir pathogène, donc diphtérimorphes.

Chez 13 sujets nous avons trouvé dix fois des bacilles courts et dix fois des bacilles longs ou moyens associés intimement à des bacilles courts ; ces vingt souches possédaient toutes un pouvoir pathogène.

En résumé, au cours d'une angine cliniquement diphtérique, nous avons toujours isolé un germe diphtérique pathogène pour le cobaye, quelle que soit sa morphologie.

Nous n'avons isolé des bacilles diphtérimorphes courts, moyens ou longs, non pathogènes, que chez des porteurs de germes et exceptionnellement au

cours d'angines cliniquement non diphtériques.

C'est chez les porteurs de germes sains et convalescents que la distinction entre un vrai et un faux bacille diphtérique peut être délicate. Le pouvoir pathogène est le seul critérium qui nous permette d'affirmer qu'un bacille est diphtérique. Tout bacille diphtérimorphe non pathogène pour le cobaye est un faux bacille diphtérique, quelle que soit par ailleurs sa morphologie et ses qualités.

Pour séparer un bacille diphtérique d'un faux diphtérique, il n'est donc qu'une seule méthode : l'étude du pouvoir pathogène. Ce fait est conforme à l'enseignement de M. Charles Nicolle qui considère le pouvoir pathogène comme le seul caractère spécifique d'un germe. « Toutes les autres (propriétés) défont et elle seule demeure pour caractériser l'être étudié. »

L'ABSENCE DE PREUVE
BACTÉRIOLOGIQUE NE SUFFIT PAS
A ÉLIMINER L'ORIGINE DIPHTÉRIQUE
D'UNE ANGINE A FAUSSE MEMBRANE
NI L'ORIGINE DIPHTÉRIQUE
D'UNE PARALYSIE POST-ANGINEUSE
DU VOILE DU PALAIS

On considère trop volontiers, à l'heure actuelle, que l'examen bactériologique permet seul d'affirmer l'étiologie diphtérique d'une angine. Cette règle est trop absolue. Chez un jeune enfant présentant une fausse membrane, on n'a pas le droit d'attendre dix-huit heures — et les laboratoires de ville exigent quelquefois plus de temps — le résultat de la culture. Et ce résultat peut être, à tort, négatif. Les deux observations suivantes, recueillies dans le Service de notre maître M. E. Lesné, en sont la preuve :

OBSERVATION XXXVI. — Le G... Marcel, 11 ans 1/2.

Le 30 mai 1933, en rentrant de l'école, l'enfant se plaint de mal de tête et de douleurs dans la gorge. Il reste chez

lui. Un médecin est appelé seulement le 5 juin, soit 6 jours après le début. Il envoie immédiatement l'enfant à l'hôpital.

L'enfant est pâle, l'haleine fétide. Une fausse membrane grisâtre, hémorragique, très étendue engaine la luette et recouvre les deux amygdales. Les ganglions sont augmentés de volume. Il y a du jetage nasal. La température est de 38°4. Les urines contiennent 3 grammes d'albumine. Urée sanguine : 0,99. Le cœur est régulier. T. A. : 9/5. Le foie et la rate ne sont pas augmentés de volume. La sérothérapie est immédiatement instituée. 120.000 unités antitoxiques sont injectés en six jours.

Peu après son arrivée à l'hôpital, l'enfant rejette, dans un effort de toux, une partie de la fausse membrane. C'est un magma épais, grisâtre, hémorragique.

Les jours suivants, la température revient progressivement à la normale. La fausse membrane se déterge et tombe. L'albumine persiste moins importante. L'azotémie redevient normale. Tous les signes se sont amendés lorsque, le 10^e jour, apparaît une paralysie du voile du palais. Le 21 juillet — le 53^e jour — on note quelques extrasystoles. Le pouls est rapide. T. A. : 11/6. L'enfant est sorti guéri le 58^e jour.

Les signes cliniques, l'aspect et l'étendue de la fausse membrane, la pâleur, la faible élévation de température, la paralysie du voile du palais, permettaient d'affirmer la nature diphtérique de cette angine grave.

Or, tous les prélèvements, bien que répétés maintes fois, sont restés négatifs. Une seule fois, le 26 juin, soit 28 jours après le début, nous avons trouvé dans les fosses nasales quelques rares bacilles moyens que nous n'avons pu isoler.

Mais la fausse membrane rejetée spontanément a été immédiatement émulsionnée dans dix centimètres cubes d'eau physiologique. Un centimètre cube de cette émulsion

sion a déterminé la mort d'un cobaye en 24 heures. Un cobaye immunisé par l'anatoxine a reçu en même temps, dans les mêmes conditions, la même émulsion ; il a survécu sans présenter de lésion. A partir de cette fausse membrane, nous avons pu isoler un germe diphtérique qui possédait un pouvoir pathogène essentiel élevé.

OBSERVATION CLXXV. — Lai... Simone, 6 ans, entre à l'hôpital Trousseau, le 23 février 1934. Le facies est altéré, le teint plombé, les yeux creux ; l'haleine est fétide. Une énorme fausse membrane envahit toute la gorge atteignant en avant les prémolaires. Le médecin de cette enfant hésite, nous écrit-il, à faire du sérum avant le résultat bactériologique. La sérothérapie est immédiatement appliquée.

Le lendemain, nous recevons la réponse du laboratoire : pas de bacille diphtérique. Un second prélèvement fait aussitôt a permis de déceler des bacilles courts. Malgré leur aspect morphologique, ils sont hautement pathogènes.

L'évolution s'est faite vers la guérison en quelques jours. Une paralysie du voile du palais est survenue le 10^e jour. Ultérieurement, deux autres prélèvements ont décelé des bacilles moyens dépourvus de tout pouvoir pathogène.

Dans notre première observation, de multiples prélèvements, malgré leur nombre et le soin avec lequel ils ont été faits, sont restés négatifs. La preuve bactériologique n'a été apportée que par un artifice : l'étude du germe isolé à partir de la fausse membrane.

Un seul prélèvement, le premier, a été négatif dans notre deuxième observation. Le pronostic de cette angine diphtérique grave, aurait été évidemment très sévère si, suivant l'avis du médecin de cet enfant, nous n'avions pas institué la sérothérapie. Les prélè-

vements suivants : bacilles courts hautement pathogènes, ultérieurement bacilles moyens non pathogènes montrent l'absence de concordance entre l'aspect morphologique d'un germe et sa valeur pathogène.

Comment interpréter ces défaillances de l'examen bactériologique. Faut-il incriminer les prélèvements ? Toujours effectués par des personnes exercées, ils sont faits sur le bord de la fausse membrane et sur la muqueuse avoisinante. Mais il peut arriver que le bacille diphtérique siégeant dans des replis n'ait pu être prélevé. On sait qu'il faut toujours le rechercher également — et nous n'avons jamais omis de le faire — dans les fosses nasales. Dans les laryngites nous faisons un prélèvement direct local avec un laryngoscope. Plusieurs fois nous avons obtenu ainsi un résultat positif, alors que les prélèvements dans le cavum et les fosses nasales étaient négatifs.

De plus, et c'est là, nous semble-t-il, un point fort important, ces deux angines ont présenté vers le dixième jour une paralysie du voile du palais. Si, nous contentant d'un seul examen bactériologique, nous n'avions pas mis en évidence le bacille diphtérique, devions-nous rapprocher nos observations de ces rares paralysies consécutives à des angines pseudo-membraneuses non diphtériques qui ont été signalées et dont l'existence paraît douteuse aujourd'hui ? Nous pensons, en nous fondant sur nos observations, que dans ces faits exceptionnels il s'agit de paralysies diphtériques. La difficulté que nous avons éprouvée à déceler le bacille diphtérique prouve que le contrôle

bactériologique peut faire défaut et ne suffit pas à nier la nature diphtérique d'une angine.

La seule constatation d'une fausse membrane commande donc la sérothérapie. L'absence de preuve bactériologique ne suffit pas à écarter l'origine diphtérique d'une paralysie du voile du palais survenant après une angine à fausse membrane.

DEUX FORMES RARES DE DIPHTÉRIE DÉCELÉES PAR L'ÉTUDE DU POUVOIR PATHOGÈNE DU GERME

L'étude du pouvoir pathogène du germe en cause nous a permis, au contraire, de reconnaître l'étiologie diphtérique de deux fausses membranes qui ont présenté une localisation exceptionnelle.

OBSERVATION CLXXXVII. — Recueillie dans le service de notre maître M. E. Lesné.

Diphtérie linguale.

Gen... Robert, 3 ans, présente au cours d'une otite suppurée bilatérale une température à 39°2. Cette pyrexie s'est accompagnée de convulsions généralisées. Au cours de ces mouvements, l'enfant s'est mordu le bord gauche de sa langue.

Quelques jours après, la température est revenue à la normale. Mais sur la pointe de la langue, et le bord gauche de celle-ci, là où siégeait la morsure, s'est développée une fausse membrane épaisse, blanchâtre. Le lendemain, la fausse membrane est moins étendue. Elle tombe le surlendemain, laissant à nu l'ulcération du bord gauche de la

langue. La température reste normale les jours suivants.

Il n'y a pas eu ni coryza, ni modification du cavum pendant cette évolution.

Deux prélèvements ont été effectués. Les bacilles recueillis étaient moyens.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. — 2 jours 1/2.

Il est exceptionnel de constater une telle localisation. L'ulcération de la langue a constitué la solution de continuité qui a permis le développement local du bacille. L'intégrité des muqueuses du cavum, ou peut-être un état particulier de l'épithélium de recouvrement, a empêché l'enfant de faire une angine diphtérique. Sans cette ulcération linguale, l'enfant, quoique ne possédant pas une immunité suffisante, serait probablement resté porteur de germe sain et se serait spontanément immunisé.

L'observation suivante concerne un nourrisson de trois mois qui a fait une diphtérie trachéo-bronchique :

OBSERVATION CLXXV. — Recueillie dans le service de M. Paiseau.

Car... Raymond, né le 20 novembre 1933. Abandonné par son père, il vit avec sa mère tuberculeuse dans de misérables conditions. Sans domicile, elle est hébergée avec son nourrisson dans les baraques du boulevard Jourdan. Une épidémie de diphtérie survient le 20 janvier. Le nourrisson Raymond présente un coryza léger.

Un prélèvement est négatif. Cinq centimètres cubes de sérum antidiphtérique sont cependant injectés dans un but prophylactique.

Le 19 février, un mois après, le nourrisson présente une

voix rauque, puis la dyspnée s'installe, très intense avec un tirage continu. On pense à une laryngite striduleuse. Un traitement antispasmodique est institué et les troubles fonctionnels si intenses s'amendent. Mais un prélèvement a été effectué. Le lendemain arrive le résultat du prélèvement : Présence de bacilles diphtériques. Aussi envoie-t-on aussitôt le nourrisson à l'hôpital Trousseau.

La voix est éteinte ; la dyspnée est très vive ; le tirage continu. La gorge paraît normale. Il n'y a pas de ganglions cervicaux. Le larynx est normal. Le D^r Lemarié fait une aspiration sous bronchoscopie. Il ramène ainsi une grande fausse membrane qui moulait la trachée et l'origine des grosses bronches. L'amélioration fonctionnelle a été immédiate. Elle s'est maintenue les jours suivants.

Un prélèvement, fait le jour de l'entrée, a permis de recueillir dans la gorge des bacilles moyens et longs.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 5 jours 1/2.

Dans les fosses nasales, le même jour, nous avons recueilli des bacilles moyens :

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.

La guérison paraissait définitive. Mais à la fin de mars, se déclare une broncho-pneumonie qui emporte le nourrisson en quelques jours. Il meurt le 1^{er} avril 1934.

Il s'agit donc d'une diphtérie trachéo-bronchique survenue chez un nourrisson de trois mois. La localisation trachéo-bronchique est rare. Nous avons eu l'occasion d'en observer une autre dans le Service de notre Maître M. E. Lesné. Un adolescent, au décours d'un épisode aigu, avec température en plateau à 40°,

a rejeté dans un effort de toux une fausse membrane qui moulait la trachée et l'origine des bronches. La guérison est survenue. Mais les prélèvements, même faits dans le larynx, sous laryngoscopie, ont tous été négatifs. La fausse membrane a été recueillie dans de l'alcool absolu, aussi n'avons-nous pas pu cultiver le germe. Mais nous avons fait des coupes de la fausse membrane. Nous avons observé, à la périphérie, là où siègent les bacilles diphtériques, de très nombreux bacilles longs et moyens, prenant le gram. Ils avaient l'aspect d'un vrai bacille diphtérique.

Ce qui nous paraît surtout mériter d'être retenu, c'est l'apparition, à l'âge de 3 mois, d'une diphtérie uniquement trachéobronchique, et dont la mort n'est survenue qu'au cours d'une complication intercurrente le quarantième jour.

Sans l'étude du pouvoir pathogène nous n'aurions pas pu affirmer, d'une manière indiscutable, l'origine diphtérique de cette fausse membrane linguale et de cette fausse membrane trachéo-bronchique chez un nourrisson de 3 mois.

ÉTUDE DES PROPRIÉTÉS BIOLOGIQUES DES BACILLES DIPHTÉRIQUES CONSERVÉS « IN VITRO »

Nous avons eu souvent quelques difficultés pour isoler les bacilles diphtériques, surtout chez les porteurs de germes. Malgré une dilution dans du bouillon nutritif et l'étalement d'une seule petite goutte de cette dilution sur deux tubes de sérum coagulé, nous avons été souvent obligé de faire plusieurs ensemencements successifs pour obtenir une culture pure.

Que devient le bacille diphtérique dans ces conditions ? Conserve-t-il toutes ses propriétés après avoir vécu au laboratoire et avoir subi un certain nombre de repiquages ?

Nous avons noté quelquefois des variations morphologiques des germes *in vitro*. La forme des bacilles diphtériques dépend surtout du milieu et des conditions de culture aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*. La morphologie nous a paru dépendre :

— du temps pendant lequel le germe est cultivé ;

- du nombre de repiquages sur sérum coagulé ;
- des milieux sur lesquels il est cultivé, qu'il s'agisse de milieux liquides comme le bouillon nutritif ou de milieux solides comme le sérum coagulé.

Citons seulement l'observation LXI. Un officier est porteur de germes pathogènes pendant six mois. Le deuxième prélèvement fait le 10 avril décèle des bacilles courts purs doués d'un pouvoir pathogène très élevé. Les bacilles laissés à l'étuve pendant soixante-douze heures étaient devenus des bacilles longs.

MM. G. Ramon, Robert Debré et P. L. Thirolloix ont déjà insisté sur ces faits. M. Poulain, de Saint-Etienne, a observé des variations de la morphologie au cours de l'isolement des germes diphtériques qu'il nous a envoyés. Nous avons plusieurs fois remarqué des modifications de longueur, pour un même germe, *in vitro*, au cours de nos expériences.

Cette variation de morphologie *in vitro* n'est pas un caractère spécial au bacille diphtérique. De très nombreux germes se modifient ainsi selon les conditions physiologiques qui les entourent.

Le bacille diphtérique peut présenter des formes involutives. Si il n'est pas repiqué trop tardivement, on voit réapparaître les formes initiales.

Ces variations morphologiques des bacilles diphtériques *in vitro* correspondent-elles à des variations des propriétés biologiques de ces germes ?

Nous avons comparé le pouvoir pathogène des germes cultivés au laboratoire. Pour cette étude, nous avons utilisé la technique de M. G. Ramon qui permet de mesurer quantitativement la valeur du pouvoir pathogène essentiel du bacille diphtérique et permet, par suite, une étude comparative,

OBSERVATION XXIX. — Cha... Jacques, 1 an.

Coryza diphtérique.

Germe prélevé le 20 avril.

Etude le 25 avril. Bacilles moyens.

1 cc.	cobaye n° 86.16	mort en 48 heures.
1/10 cc. ..	— n° 75.16	— 36 heures.
1/100 cc. .	— n° 90.16	— 2 jours 1/2.

Etude le 29 avril. Bacilles moyens.

<u>1</u> cc.	cobaye n° 83.20	mort en 36 heures.
1/10 cc. ..	— n° 19.20	— 36 heures.
1/100 cc. .	— n° 8.20	— 2 jours 1/2.

OBSERVATION XXXIX. — Ast... Ambroisine, 1 an.

Coryza diphtérique. Voisin de lit de l'enfant précédent.

Germe prélevé le 20 avril.

Etude le 25 avril. Bacilles longs.

1 cc.	cobaye n° 83.16	mort en 36 heures.
1/10 cc. ..	— n° 82.16	— 24 heures.
1/100 cc. .	— n° 74.16	— 3 jours.

Etude le 29 avril. Bacilles longs et moyens.

1 cc.	cobaye n° 25.20	mort en 36 heures.
1/10 cc. ..	— n° 1.20	— 36 heures.
1/100 cc. .	— n° 10.20	— 2 jours.

OBSERVATION XL. — Pet... Raymond, 3 ans.

Angine diphtérique commune.

Souche IV : prélevée le 24 avril.

Etude le 2 mai. Bacilles moyens.

Aspect de la culture sur bouillon nutritif après 48 heures : bouillon clair, voile à la surface.

1 cc. cobaye n° 2.21 mort en 36 heures.

1/10 cc. .. — n° 10.21 — 2 jours 1/2.

Etude le 13 juin. Bacilles moyens.

La culture sur bouillon présente le même aspect.

1 cc. cobaye n° 32.47 mort tardive.

1/10 cc. .. — n° 77.47 mort en 36 heures.

OBSERVATION XLI. — Rib..., 15 mois. Rachitique.

Angine diphtérique bénigne.

La souche a été prélevée le premier jour de la maladie.

Etude le 24 mars 1933. Bacilles longs et moyens.

Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures : bouillon assez trouble ; très beau voile à la surface.

1 cc. cobaye n° 79.89 mort en 24 heures.

1/10 cc. .. — n° 66.89 — 24 heures.

1/100 cc. . — n° 77.89 — 36 heures.

Etude le 28 mars 1933. Bacilles longs et moyens.

La culture sur bouillon présente le même aspect.

1 cc. cobaye n° 22.92 mort en 24 heures.

1/10 cc. .. — n° 2.92 — 24 heures.

1/100 cc. . — n° 25.92 — 24 heures.

1/1000 cc. — n° 27.92 — 48 heures.

OBSERVATION XX. — Mab... Yvonne, 4 ans.

8 janvier 1933 : angine diphtérique bénigne.

Le 23 février 1933, deuxième jour d'une nouvelle angine diphtérique, nous prélevons un germe diphtérique.

Etude le 24 mars. Bacilles moyens et courts.

1 cc.	cobaye n° 89.89	mort en 24 heures.
1/10 cc. ..	— n° 80.89	— 36 heures.
1/100 cc. .	— n° 88.89	— 2 jours 1/2.

Etude le 28 mars. Bacilles moyens et courts.

1 cc.	cobaye n° 10.92	mort en 24 heures.
1/10 cc. ..	— n° 16.92	— 36 heures.
1/100 cc. .	— n° 26.92	survit avec une escarre au point d'inoculation, mort ultérieure.

OBSERVATION XLII. — Fou..., Militaire.

Angine diphtérique bénigne.

Ayant constaté une augmentation du pouvoir pathogène essentiel de deux souches recueillies à un mois de distance, nous avons inoculé les deux germes, le même jour, pour faire une nouvelle étude comparative.

Souche I : prélevée le 30 mai.

Etudiée le 9 juin. Bacilles longs et moyens.

1 cc.	cobaye n° 72.45	mort en 36 heures.
1/10 cc. ..	— n° 68.45.	Le cobaye survit et présente une escarre au point d'inoculation.

Nouvelle étude de la souche I le 4 juillet. Bacilles longs et moyens.

1 cc.	cobaye n° 73.66	mort en 24 heures.
1/10 cc. ..	— n° 79.66	— tardive le 11 ^e jour.

Souche III : prélevée le 23 juin.

Etudiée le 27 juin : Bacilles longs.

1 cc.	cobaye n° 52.60	mort en 24 heures.
1/10 cc. ..	— n° 55.60	— 36 heures.
1/100 cc. .	— n° 67.60	— 2 jours 1/2.

Nouvelle étude de la souche III le 4 juillet. Bacilles longs et moyens.

1 cc.	cobaye n° 85.66	mort en 24 heures.
1/10 cc. ..	— n° 77.66	— 2 jours 1/2.
1/100 cc. .	— n° 15.67	— 13 jours.

Nous avons étudié les propriétés biologiques des deux souches — bacille diphtérique et bacille d'Hofmann — conservées au laboratoire de bactériologie de la Faculté de Médecine de Paris. Servant aux travaux pratiques des étudiants en médecine de deuxième année, elles sont réensemencées plus ou moins régulièrement depuis de très nombreuses années. Ces vieilles souches présentaient un aspect morphologique très atypique.

OBSERVATION XLIII. — Bacille diphtérique long.

Etude du pouvoir pathogène le 12 décembre 1933.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 24 heures.
1/100 cc.	— 3 jours 1/2.

Un cobaye vacciné, injecté, comme nous l'avons toujours fait, avec un centimètre cube de l'émulsion, n'a présenté aucun trouble.

OBSERVATION XLIV. — Bacille d'Hofmann court.

Ne possède aucun pouvoir pathogène, aussi bien pour

des cobayes non immunisés que pour des cobayes immunisés par l'anatoxine.

Tous les laboratoires de sérologie possèdent un germe découvert en 1896 par deux auteurs américains, William Park et Anna Williams, et qui porte couramment le nom de bacille américain ou bacille n° 8 de Park et Williams.

Ce germe est de tous ceux qui ont jamais été isolés dans les différents laboratoires celui qui est capable de produire la toxine la plus active. Aussi est-il conservé avec soin.

Louis Martin a fait remarquer que sa virulence était faible et son pouvoir toxigène très élevé.

Malgré les très nombreux réensemencements, le germe de Park et Williams a conservé sa virulence faible.

MM. G. Ramon, Robert Debré et P. L. Thiroloix ont étudié en 1930 son pouvoir pathogène. Il est resté faible.

1 cc. culture en bouillon de 24 heures : le cobaye meurt en 2 jours.

1/10 cc. culture en bouillon de 24 heures : le cobaye survit avec une escarre au point d'inoculation.

Notons que cette souche présentait de beaucoup le pouvoir pathogène le moins élevé que ces auteurs ont retrouvé au cours de leur étude de 40 cas de diphtérie observés pendant le premier semestre 1930

à l'Hôpital Bretonneau dans le Service de M. Guillemot.

La souche 251, isolée par Louis Martin en 1893, présente également la même virulence depuis cette époque.

On considère souvent qu'un bacille capable de produire *in vitro* une toxine active peut perdre cette propriété peu à peu. Il se montrerait, au sortir de l'organisme, fortement toxigène ; et après avoir vécu au laboratoire et avoir subi un certain nombre de repiquages, il cesserait de produire une toxine active. Il semble bien qu'il n'en soit rien. Les variations sont en réalité dues à ce que l'on a changé de bouillon de culture pour la production de la toxine ; mais, à la vérité, le germe n'a pas changé.

Les perfectionnements apportés à la préparation des milieux destinés à recueillir la toxine diphtérique permettent d'obtenir, à partir d'un même germe, une toxine de plus en plus active.

Le bacille américain ou bacille n° 8 de Park et Williams, possède l'aptitude toxigène la plus élevée. La toxine tuait, à l'origine, un cobaye à la dose minime de $1/200$ de centimètre cube. Actuellement, les milieux sur lesquels on prépare la toxine ont été sensiblement améliorés ; ils sont bien mieux appropriés à la production de la toxine. On a pu ainsi obtenir, à partir de ce même germe, une toxine tuant un cobaye à la dose infime de $1/2.000$ ou $1/3.000$.

Mais des variations légères dans la composition du

milieu suffisent à influencer sur la production de la toxine. Malgré la précision de la formule de sa préparation, bien qu'il soit étalonné, un bouillon peut présenter des modifications minimales qui peuvent influencer grandement sur la production de la toxine. Dans certains pays, en Yougoslavie, par exemple, où on prépare le bouillon suivant la nouvelle formule de M. G. Ramon, on ne peut cependant obtenir, avec un même germe, une toxine ayant un pouvoir toxigène aussi élevé qu'en France.

Il ne semble donc exister aucune modification appréciable du pouvoir pathogène essentiel ni de l'aptitude toxigène des germes conservés dans un laboratoire, lorsqu'ils sont repiqués sur sérum coagulé au moins une fois par mois.

Ceci semble vrai pour d'autres espèces microbiennes que le bacille diphtérique. Mais toutes les espèces microbiennes ne conservent pas ainsi leurs propriétés biologiques. En gardant, à la glacière, dans les meilleures conditions possibles, un pneumocoque, dont le pouvoir pathogène a été étudié et mesuré sur la souris, on observe, de temps en temps, brusquement, sans que rien n'ait permis de le soupçonner, d'énormes variations dans la virulence. Brusquement la virulence devient considérable ; tout d'un coup, elle s'atténue d'une manière importante. Ce fait a été mis en évidence par Maurice Nicolle, Truche, Cottoni et Mlle Raphaël. S'agit-il d'un changement de caractères biologiques du germe, d'une

évolution biologique, d'une mutation ? Nous ne savons.

Pasteur demandait à ses élèves de repiquer quotidiennement le germe du choléra des poules, de peur de ne pouvoir retrouver ce germe. Une culture abandonnée présente un caractère très particulier. Pasteur sut tirer de ce fait, qui constitue depuis une des expériences fondamentales de la bactériologie, une de ses plus importantes découvertes.

Le bacille diphtérique est un *Corynebacterium*, germe beaucoup plus fixe, beaucoup moins sensible que les cocci. Comme le bacille tétanique, comme le bacille de Koch, c'est un germe fixe, stabilisé ; c'est là un point extrêmement important.

ÉTUDE DU POUVOIR PATHOGÈNE
ESSENTIEL
DES BACILLES DIPHTÉRIQUES
RECUEILLIS A DES DATES DIFFÉRENTES
CHEZ UN MÊME SUJET

Les expériences précédentes ont mis en évidence la précision de la technique que nous avons employée pour mesurer le pouvoir pathogène essentiel. Elles nous ont montré également que le germe, régulièrement réensemencé, conservait *in vitro* ses qualités biologiques intactes.

Nous pouvons étudier maintenant le pouvoir pathogène essentiel des bacilles diphtériques tant qu'ils persistent dans les voies aériennes supérieures d'un sujet, qu'il s'agisse d'un convalescent ou d'un porteur de germes sain.

Nous avons pu recueillir des germes chez quarante sept sujets pendant un délai variant de cinq jours à six mois. Nos expériences ont pu être répétées jusqu'à dix et onze fois chez un même sujet.

**A. — ENFANTS SOIGNÉS
AU PAVILLON DE LA DIPHTÉRIE
A L'HOPITAL TROUSSEAU**

OBSERVATION XXI. — Gau... Colette, 6 ans 1/2.

Angine diphtérique bénigne.

Entrée le 6 mars, malade depuis 2 jours. Vomissements, douleur pharyngée. La température est de 38°. Fausse membrane blanche peu étendue.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes prélevés dans la gorge.

Prélèvement I : le 7 mars, bacilles longs et moyens.

Etude du pouvoir pathogène essentiel :

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. — 2 jours 1/2.

Prélèvement II : le 27 mars, bacilles courts.

Etude du pouvoir pathogène essentiel :

1 cc. tue un cobaye en 4 jours.

OBSERVATION XL. — Pet... Raymond, 3 ans.

Angine diphtérique commune.

Entre le 11 mars, malade depuis 4 jours. La toux est rauque, la voix est claire. Les amygdales sont volumineuses. Une fausse membrane blanche recouvre les deux amygdales. Adénopathie bilatérale. L'enfant meurt au cours d'un syndrome infectieux secondaire.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes prélevés :

1° Dans la gorge :

Prélèvement I : le 11 mars, bacilles moyens.

1 cc. tue un cobaye en 24 heures.

1/10 cc. — 36 heures.

Prélèvement II : le 3 avril, bacilles courts. Ils ne possèdent aucun pouvoir pathogène essentiel.

2° Dans les fosses nasales :

Prélèvement III : le 10 avril, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. — 36 heures.

Prélèvement IV : le 24 avril, bacilles moyens.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. — 2 jours 1/2.

Prélèvement V : le 1^{er} mai, bacilles moyens.

1 cc. tue tardivement un cobaye.

La famille Lar... se compose de 8 enfants, vivant entassés à Champigny. Aucun n'a été vacciné contre la diphtérie. Deux enfants, Yvette et Colette, ont été conduits à l'Hôpital Trousseau le 23 mars, tous les deux au troisième jour de leur maladie. Un prélèvement a été fait chez les 6 autres enfants. Ils ont tous été négatifs. Ils reçurent néanmoins 10 cc. de sérum anti-diphtérique (soit 3.000 unités antitoxiques). Un seul de ces enfants présenta ensuite une angine diphtérique, Claude. Il fut conduit à l'hôpital le 5 avril, le deuxième jour de la maladie.

OBSERVATION XLV. — Lar... Yvette, 3 ans 1/2.

Angine diphtérique commune.

Entre le 23 mars. Malade depuis 3 jours. La voix est un peu rauque. Pas de jetage. La température est de 38°4. Les deux amygdales, surtout la gauche, sont hypertrophiées. La fausse membrane est bilatérale, prédominant,

à gauche et sur la face droite de la luette. Adénopathie bilatérale.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes prélevés :

1° Dans la gorge :

Prélèvement I : le 23 mars, bacilles moyens.

1 cc. tue un cobaye en 48 heures.

1/10 cc. Le cobaye survit et présente un œdème localisé.

Prélèvement II : le 11 avril, bacilles moyens et courts.

1 cc. tue un cobaye en 3 jours.

1/10 cc. Le cobaye présente un œdème localisé et meurt le 13^e jour.

2° Dans les fosses nasales :

Prélèvement I : le 23 mars, bacilles courts.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. — 36 heures.

1/100 cc. — 6 jours 1/2, une escarre s'étant produite avant.

Prélèvement III : le 17, avril, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 24 heures.

1/10 cc. — 24 heures.

1/100 cc. — 36 heures.

OBSERVATION XLVI. — Lar... Colette, 11 ans.

Angine diphtérique commune.

Entre le 23 mars. Malade depuis 3 jours.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes prélevés dans la gorge.

Prélèvement I : le 23 mars, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— très tardive ment le 16 ^e jour.

Prélèvement II : le 3 avril, bacilles moyens. Ils ne possèdent aucun pouvoir pathogène.

Prélèvement III : le 10 avril, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 48 heures.

Prélèvement IV : le 17 avril, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
-------	-----------------------------

OBSERVATION XXII. — Lar... Claude, 12 ans 1/2.

Angine diphtérique commune.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans la gorge.

Prélèvement I : le 5 avril, bacilles longs.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	Le cobaye survit.
1/100 cc.	tue un cobaye en 36 heures.

Prélèvement II : le 10 avril, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.

Prélèvement III : le 17 avril, bacilles longs et courts

1 cc.	Le cobaye survit et présente un œdème localisé.
1/10 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

Prélèvement IV : le 24 avril, bacilles moyens et courts.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

OBSERVATION XXIV. — All... Andrée, 5 ans.

Porteur de germes.

Elle avait été vaccinée correctement par l'anatoxine.
La réaction de Schick est négative. Apyrexie. Grosses amygdales. Examen, par ailleurs, négatif.

Prélèvement I : le 15 mars, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 24 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

Prélèvement II : le 4 avril, bacilles courts.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 24 heures.
1/100 cc.	— 2 jours 1/2.

OBSERVATION XXV. — Fer... Marcel, 11 ans 1/2.

Angine diphtérique bénigne.

L'enfant a reçu 3 injections d'anatoxine :

le 11 juin 1929,

le 25 juin 1929,

le 9 juillet 1929.

L'enfant entre le 1^{er} jour, le 14 mars.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans la gorge.

Les cultures de ces germes ont présenté un aspect particulier. Sur sérum coagulé, les colonies sont épaisses, gélatineuses. Examinées 24 heures après, nous trouvons tou-

jours des bacilles moyens. L'isolement a été très difficile du fait de la présence d'un gros bâtonnet à gram négatif. Le bouillon nutritif se trouble. Il n'y a pas de voile.

Prélèvement I : le 14 mars, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 48 heures.
1/10 cc.	— 5 jours.
1/100 cc.	Le cobaye survit avec un très gros œdème.

Prélèvement II : le 3 avril, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 48 heures.
1/100 cc.	— 48 heures.

Prélèvement III : le 10 avril, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 2 jours 1/2.
1/100 cc.	— 5 jours 1/2.

Prélèvement IV : le 24 avril, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

Prélèvement V : le 1^{er} mai, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 48 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

Prélèvement VI : le 17 mai, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

Prélèvement VII : le 22 mai, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

Prélèvement IX : le 11 juin, bacilles moyens et courts

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 24 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

L'isolement du germe recueilli dans les fosses nasales n'a pu être obtenu que 3 fois. Voici les renseignements fournis par l'étude du pouvoir pathogène essentiel.

Prélèvement VI : le 17 mai, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.

Prélèvement VIII : le 30 mai, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.

Prélèvement IX : le 11 juin, bacilles moyens et courts.

1 cc. et 1/10 cc. : les cobayes survivent avec une légère escarre.

OBSERVATION XLVII. — Dem... Marguerite, 11 ans.

Angine diphtérique moyenne.

Entre à l'hôpital. Malade depuis 6 jours. La température est de 39°2. Une fausse membrane blanche recouvre la luette et s'étend peu sur chaque amygdale. La gorge est nettoyée et la température revient à la normale en 3 jours.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes isolés dans la gorge :

Prélèvement I : le 18 avril, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 5 jours 1/2.

Prélèvement II : le 8 mai, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	le cobaye survit avec une es- carre.

Prélèvement III : le 17 mai, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	le cobaye survit avec une es- carre.

OBSERVATION XCIII. — Laz... Emile, 5 ans.

Angine diphtérique commune et croup.

Entre le 16 mai ; malade depuis 4 jours. Il existe une fausse membrane bilatérale, peu étendue. La toux et la voix sont éteintes. Tirage sus-sternal. L'enfant est tubé le 17 mai à 15 heures et détubé le 18 mai à 12 h. 45.

Prélèvement I : le 12 juin.

1° Germes recueillis dans le cavum : bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 3 jours.

2° Germes recueillis dans les fosses nasales : bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	le cobaye survit avec une escarre.
1/100 cc.	le cobaye survit avec une escarre.

Prélèvement II : le 19 juin.

Dans les fosses nasales : bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 24 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

Prélèvement III : le 23 juin.

Dans la gorge : bacilles moyens.

Ils ne possèdent aucun pouvoir pathogène.

OBSERVATION XLVIII. — Rou... Roland, 7 ans.

Entre le 3^e jour. Angine diphtérique maligne. La température est de 38°8. Jetage avec épistaxis et érosions des narines. La fausse membrane est très étendue, et engaine toute la luette. Les ganglions sont très volumineux.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis ;

Prélèvement I : dans la gorge, le 21 mai :

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

Prélèvement II : dans les fosses nasales, le 3 juillet.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

OBSERVATION XLIX. — Car... Joseph, 10 ans.

Angine diphtérique bénigne.

L'enfant a reçu 3 injections d'anatoxine :

le 26 novembre 1928,
le 10 décembre 1928,
le 7 janvier 1929.

Il entre le 11 mai. Il est malade depuis 4 jours. Apyrexie. Le pharynx est rouge. Un peu de mucopus. Fausse membrane bilatérale peu étendue. Adénopathie bilatérale légère.

Le titrage de l'antitoxine du sérum de l'enfant montre qu'il n'existe aucune quantité appréciable d'antitoxine. Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes isolés dans la gorge.

Prélèvement I : le 11 mai, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 24 heures.

Prélèvement II : le 29 mai, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

OBSERVATION L. — BRU... Jean, 7 mois.

Nourrisson présentant un développement normal. Mais une grosse rate, un gros foie, une réaction de Bordet-Wassermann fortement positive, attestent l'infection syphilitique. Il est au traitement antisypilitique. Hernie inguinale droite par ailleurs.

Depuis sa naissance, ce nourrisson présente un coryza bilatéral. Des bacilles diphtériques ont été constatés à maintes reprises depuis l'âge de 3 mois, sans qu'aucune manifestation clinique de diphtérie ne se soit produite.

Etude du pouvoir pathogène des germes recueillis dans les fosses nasales.

Prélèvement I : le 12 juin, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

Prélèvement II : le 19 juin, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 48 heures.
1/100 cc.	— 5 jours 1/2.

OBSERVATION III. — Mig... Odette, 8 ans.

Porteur de germes depuis 1 mois.

Prélèvement II : le 19 juin, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures,
1/10 cc.	le cobaye survit avec une es carre.
1/100 cc.	le cobaye meurt très tardive ment.

Prélèvement III : le 27 juin, bacilles moyens et courts

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 24 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

OBSERVATION LI. — Leb..., 2 ans 1/2.

Porteur de germes.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes
recueillis dans les fosses nasales.

Prélèvement I : le 23 juin, bacilles moyens.

1 cc. tue un cobaye en 4 jours 1/2.

Prélèvement II : le 18 juillet, bacilles courts.

1 cc. tue un cobaye en 2 jours 1/2.

OBSERVATION LII. — Chr... Hélène, 3 ans.

Angine diphtérique moyenne.

L'enfant a reçu trois injections d'anatoxine :

le 10 janvier 1933,

le 24 janvier 1933,

et le 7 mars 1933.

La réaction de Schick est négative.

Le titrage du sérum de l'enfant révèle une teneur en antitoxine égale à $1/30^e$ d'unité antitoxique au centimètre cube.

Cet enfant dont l'immunité est à « la limite » fait une angine sévère. La fausse membrane blanche opaline est très étendue. La luette est tuméfiée. Jetage de la narine droite. Grosse adénopathie droite.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes prélevés dans la gorge.

Prélèvement I : le 4 juillet, bacilles moyens.

1 cc. tue un cobaye en 24 heures.

1/10 cc. — 24 heures.

1/100 cc. le cobaye survit avec une es-carre.

Prélèvement II : le 10 juillet, bacilles moyens.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. — 48 heures.

OBSERVATION XXXVII. — Kol... Albéric, 11 ans $1/2$.

Angine diphtérique maligne.

Malade depuis 4 jours. Il entre dans le service le 24 septembre 1933. L'enfant est abattu, pâle. La température est de 40^o . Les fausses membranes blanc-verdâtres s'étendent sur les deux amygdales et englobent la luette. La voix est éteinte, la toux est rauque. Il existe un tirage sus et sous-sternal. Il est persistant et si intense que, peu après

son arrivée, le Dr Lemarié fait une aspiration. Il retire « une fausse membrane épaisse, peu adhérente, blanche, compacte, moulée sur le larynx. La forme est tubulée. La fausse membrane s'est rétractée d'une pièce à l'aspiration. La muqueuse sous-jacente est légèrement congestionnée. Il n'y a ni œdème, ni ulcération. La sous-glotté et la trachée sont libres. » L'enfant est immédiatement soulagé. Le 26 septembre, l'état général est meilleur. La température est de 38°. La gorge est complètement nettoyée.

Ultérieurement se développent une paralysie du voile du palais, puis une paralysie oculaire, une polynévrite des membres inférieurs et un syndrome infectieux secondaire, avec vomissements et tachycardie. Mort le 1^{er} novembre.

Etude du pouvoir pathogène du germe isolé des fosses nasales :

Prélèvement I : le 26 septembre, bacilles moyens et courts.

1 cc.	tue un cobaye en 30 heures.
1/10 cc.	— 30 heures.
1/100 cc.	— 30 heures.

Prélèvement II : le 3 octobre, bacilles moyens et courts.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 30 heures.
1/100 cc.	— 6 jours 1/2.

Prélèvement III : le 10 octobre, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 40 heures.

Prélèvement IV : le 24 octobre, bacilles courts.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 2 jours 1/2.

Un cobaye vacciné qui avait reçu, comme nous l'avons toujours fait, simultanément un centimètre cube de l'émulsion de bacilles diphtériques, a présenté une petite escarre.

Etude du pouvoir pathogène des germes prélevés dans la gorge.

Prélèvement I : le 26 septembre, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 30 heures.
1/10 cc.	— 30 heures.
1/100 cc.	— 3 jours 1/2.

Prélèvement IV : le 24 octobre, bacilles moyens et courts.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	ne détermine aucune lésion chez le cobaye.

Comme pour le germe isolé le même jour des fosses nasales, le cobaye vacciné, inoculé avec cette souche, a présenté une escarre.

OBSERVATION LIII. — M^{lle} Mau..., infirmière sociale. Angine bénigne en avril 1933.

Etude du pouvoir pathogène des germes recueillis dans la gorge :

Prélèvement I : le 10 mai, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	tue un cobaye tardivement (œdème local).

Prélèvement II : le 16 juin, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	le cobaye survit avec une escarre.

OBSERVATION CXI. — Bur... René, 12 ans.

Angine diphtérique grave.

Entre le 11 décembre. Malade depuis 2 jours. La température est de 39°4. L'haleine est fétide. La gorge est recouverte de fausses membranes grisâtres, en partie noirâtres, sphacéliques.

Prélèvement I : le 11 décembre, bacilles moyens et longs.

1 cc. tue un cobaye en 24 heures.

1/10 cc. le cobaye survit.

1/100 cc. le cobaye survit.

Prélèvement II : le 20 décembre, bacilles moyens et longs.

1 cc. le cobaye présente une escarre
et survit.

1/10 cc. tue un cobaye en 48 heures.

1/100 cc. — 7 jours.

OBSERVATION XCVII. — Bur... Bernard, 8 ans 1/2.

Angine diphtérique commune.

Il entre le 1^{er} jour. La température est de 39°. L'haleine est fétide. Une fausse membrane bilatérale recouvre la face interne des deux amygdales.

Prélèvement I : le 15 décembre, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 2 jours 1/2.

Prélèvement II : le 30 janvier, bacilles longs et moyens.

1/10 cc. tue un cobaye en 4 jours 1/2.

OBSERVATION CLXXI. — Cor... Simone, 11 ans 1/2.

Angine diphtérique bénigne, traitée le 3^e jour.

Prélèvement I : le 9 janvier, bacilles courts.

1 cc. détermine une escarre et tue un cobaye en 8 jours.

Prélèvement II : le 22 janvier, bacilles moyens et longs.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 48 heures.
1/100 cc.	— 3 jours 1/2.

OBSERVATION CLXXIV. — Lar... Raymond, 26 ans.
Angine diphtérique commune.

Prélèvement I : le 13 février, le 1^{er} jour, bacilles longs.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
------------	-----------------------------

Prélèvement II : le 26 février, bacilles moyens et longs.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 48 heures.
1/100 cc.	— 11 jours.

OBSERVATION CLXXV. — Car... Raymond, 3 mois.
Diphtérie trachéo-bronchique.

Germes recueillis dans la gorge.

Prélèvement I : le 20 février, bacilles moyens et longs.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 5 jours 1/2.

Prélèvement II : le 27 mars, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.

Germes recueillis dans les fosses nasales.

Prélèvement I : le 20 février, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.

Prélèvement II : le 10 mars, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 2 jours 1/2.

**B.— NOURRISSONS HOSPITALISÉS DANS LA CRÈCHE
DE M. LE PROFESSEUR ROBERT DEBRÉ
A L'HOPITAL BEAUJON**

OBSERVATION LIV. — Foy... Solange, née le 4 avril 1932.

Contact intime pendant les six premiers mois de la vie avec sa mère tuberculeuse.

Adénoïdite fébrile, non compliquée. Un examen fait à plusieurs reprises par un spécialiste n'a montré aucune lésion. Rien ne permettait de suspecter la diphtérie. Un prélèvement fait cependant, par principe, a permis de recueillir un germe pathogène.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans les fosses nasales.

Prélèvement I : le 20 avril, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 2 jours 1/2.

Prélèvement II : le 7 mai, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	le cobaye survit avec une escarre.

OBSERVATION XXIX. — Cha... Jacques, né le 25 novembre 1932.

Contact intime avec le père, tuberculeux, pendant les

deux premiers mois de la vie. Splénopneumonie droite. Coryza séro-sanglant bilatéral.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans les fosses nasales.

Prélèvement I : le 20 avril, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 48 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 2 jours 1/2.

Prélèvement II : le 6 juin, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 2 jours 1/2.
1/10 cc.	— 48 heures.
1/100 cc.	le cobaye survit avec une es-carre.

Prélèvement IV : le 9 juin, bacilles moyens et courts.

1 cc.	tue un cobaye très tardivement en 8 jours 1/2.
1/10 cc.	le cobaye survit.
1/100 cc.	le cobaye survit avec une très légère escarre.

Depuis cet examen jusqu'au 31 octobre, deux études des propriétés biologiques des germes retrouvés constamment dans les fosses nasales ont été faites. Nous n'avons observé aucune action pathogène sur l'animal.

Les bacilles étaient moyens et courts ; les moyens prédominaient nettement. Cette morphologie ressemblait tant à un authentique bacille diphtérique qu'on fit immédiatement du sérum antidiphtérique à cet enfant lorsqu'il fut passé dans un grand hôpital de Paris et hospitalisé dans un pavillon de diphtérie où les examens de laboratoire sont particulièrement bien faits.

Une otite compliquée de mastoïdite emporta ce nourrisson en novembre 1933.

OBSERVATION XXXIX. — Ast... Ambroisine, née le 20 septembre 1932.

Contact intime avec le père, tuberculeux, pendant les trois premiers mois de la vie. Hilite droite et splénomégalie. Coryza séro-sanglant unilatéral gauche.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans les fosses nasales.

Prélèvement I : le 20 avril, bacilles longs.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 24 heures.
1/100 cc.	— 3 jours.

Deux prélèvements ensuite ne permirent d'isoler qu'un bacille court, ne possédant aucun pouvoir pathogène.

Mais ultérieurement, nous avons pu isoler de nouveau le germe pathogène qui présentait le même caractère biologique.

Prélèvement IV : le 17 mai, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 4 jours.

Prélèvement : le 8 juin, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

OBSERVATION CLXXVIII. — Pik... Barouge, 2 mois.

Porteur de germes. Seuls, les prélèvements dans les fosses nasales sont positifs.

Prélèvement I : le 2 février, bacilles longs et moyens.

1 cc.	le cobaye présente une escarre et survit.
1/10 cc.	tue un cobaye en 3 jours 1/2.
1/100 cc.	— 2 jours 1/2.

Prélèvement II : le 25 février, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 5 jours 1/2.
1/10 cc.	— 6 jours 1/2.
1/100 cc.	— 48 heures.

C. — SOUCHES RECUEILLIES DANS LA CLASSE AISÉE DE PARIS

OBSERVATION LXXII. — M^{me} Aru..., 40 ans. Infir-
mière.

Angine diphtérique bénigne en février 1933.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes pré-
levés dans la gorge :

Prélèvement I : le 23 février, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 48 heures.
1/10 cc.	— le 10 ^e jour.

Prélèvement II : le 16 mars, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 2 jours 1/2.
------------	-------------------------------

Prélèvement III : le 31 mars, bacilles courts.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 2 jours 1/2.

Prélèvement IV : le 15 avril, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	le cobaye survit avec une escarre.

Prélèvement V : le 30 avril, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 3 jours 1/2.
1/100 cc.	le cobaye survit avec une escarre.

Prélèvement VI : le 1^{er} juin, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 2 jours 1/2.
1/10 cc.	— 2 jours 1/2.

Prélèvement VII : le 15 juin, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 48 heures.
1/10 cc.	— 6 jours.

Prélèvement VIII : le 1^{er} juillet, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 48 heures.
1/10 cc.	— 10 jours.
1/100 cc.	— 10 jours.

Prélèvement IX : le 27 juillet, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 48 heures.
1/100 cc.	le cobaye survit avec une escarre.

OBSERVATION LXXIII. — Mar...

Nous n'avons pu obtenir aucun renseignement clinique. Deux prélèvements faits à un mois de distance ont donné des résultats rigoureusement identiques.

Prélèvement I : au début d'avril, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	le cobaye survit avec une escarre.

Prélèvement II : au début de mai, bacilles moyens et longs.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	le cobaye survit avec une escarre.

**D. — SOLDATS HOSPITALISÉS DANS LE SERVICE
DES CONTAGIEUX DE M. LE PROFESSEUR ZÖLLER
A L'HOPITAL MILITAIRE, DU VAL-DE-GRACE**

OBSERVATION LV. — Sag... Louis, 22 ans, 25^e Régiment d'Infanterie coloniale. Caserne des Lourcines.

Entré le 8 février 1933, le 1^{er} jour d'une angine diphtérique bénigne.

Prélèvement I : le 13 mars, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

Prélèvement II : le 27 mars.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

OBSERVATION LVI. — Mat... Paul, 22 ans, 5^e Régiment d'Infanterie, Courbevoie.

Angine diphtérique bénigne. Angine et coryza s'accompagnent d'une fièvre de 39°5. En 48 heures, tous les signes se sont amendés, sans sérothérapie.

Prélèvement I : le 5 avril, bacilles longs.

1 cc. tue un cobaye en 48 heures.

Prélèvement II : le 24 avril, bacilles longs.

1 cc. tue un cobaye en 48 heures.

1/10 cc. le cobaye présente un œdème local et meurt le 10^e jour.

OBSERVATION XLVII. — Fai... Michel, 22 ans. Incorporé depuis 16 mois au 5^e Régiment d'Infanterie.

Angine diphtérique bénigne. Début le 25 avril : frisson et température à 39°6. Une fausse membrane unilatérale

recouvre l'amygdale droite. En 48 heures, tous les signes cliniques et généraux se sont amendés.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans la gorge.

Prélèvement I : fait le 26 avril, bacilles longs.

1 cc. tue un cobaye en 48 heures.

Prélèvement II : fait le 7 mai, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. le cobaye survit avec une escarre.

Prélèvement III : fait le 18 mai, bacilles longs.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. — 2 jours 1/2.

Prélèvement IV : fait le 29 mai, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. le cobaye survit avec une escarre.

Prélèvement V : fait le 7 juin, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 48 heures.

1/10 cc. le cobaye survit avec une escarre.

1/100 cc. tue le cobaye en 2 jours 1/2.

C'est la seule fois qu'une dilution au 1/100 se montrait pathogène. Un prélèvement est fait le lendemain. Nous avons également étudié les propriétés biologiques.

Prélèvement VI : fait le 8 juin, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 24 heures.

1/10 cc. — 2 jours 1/2.

OBSERVATION LVIII. — Mac... Joseph, 24^e Régiment d'Infanterie. Caserne de la Tour Maubourg.

En novembre 1932, il est hospitalisé dans ce pavillon

pour une angine. Guéri rapidement, il reste comme infirmier pendant 45 jours.

Au début d'avril 1933, il part en permission de 17 jours dans son pays, en Maine-et-Loire. Il est resté alité pendant 8 jours du fait d'une angine. Dès son retour au régiment, il présente de nouveau une angine. Il reste 48 heures à l'infirmierie et, après un prélèvement positif, il est envoyé au pavillon des contagieux de l'hôpital militaire du Val-de-Grâce. On ne constate aucun symptôme, aucun signe physique.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans la gorge.

Prélèvement I : le 25 avril, bacilles longs.

1 cc. :..... tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. le cobaye survit avec un œdème localisé.

Prélèvement II : le 15 mai, bacilles moyens.

1 cc. tue un cobaye en 24 heures.

1/10 cc. — 2 jours 1/2.

OBSERVATION XLII. — Fou... Eugène, 23 ans, 19^e Train. Ecole militaire.

Angine diphtérique bénigne paraissant avoir débuté le 5 mai. Température 39°4. Les symptômes s'amendent en 36 heures.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans la gorge :

Prélèvement I : le 30 mai, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. le cobaye survit avec une escarre.

Prélèvement II : le 15 juin, bacilles longs.

1 cc.	tue un cobaye en	36 heures.
1/10 cc.	—	36 heures.
1/100 cc.	—	très tardive- ment en 12 jours.

Prélèvement III : le 23 juin, bacilles longs.

1 cc.	tue un cobaye en	24 heures.
1/10 cc.	—	36 heures.
1/100 cc.	—	2 jours 1/2.

Ayant constaté une augmentation du pouvoir pathogène essentiel, nous avons inoculé le même jour les souches I et III afin de faire une étude comparative. Nous avons obtenu les mêmes résultats que précédemment (Voir étude du pouvoir pathogène *in vitro*, p. 79).

Les prélèvements IV et V, faits les 10 et 14 juillet, nous donnèrent deux résultats concordants. Nous avons chaque fois isolé et étudié deux germes.

a) des bacilles longs, à bouts carrés, donnant sur le sérum coagulé des colonies gluantes, mal étalées.

1 cc. détermine une escarre avec mort du cobaye en 2 jours 1/2.

b) des bacilles moyens, grêles, présentant l'aspect d'un véritable diphtérique et donnant des colonies en tache de bougie sur le sérum coagulé.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. le cobaye survit avec une escarre.

OBSERVATION LIX. — Bre... Raymond, 21 ans, 23^e Régiment d'Infanterie coloniale. Caserne Lourcine.

Entre le 20 mai. Angine diphtérique bénigne.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes prélevés dans la gorge.

Prélèvement I : le 20 mai, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. le cobaye survit avec une escarre.

Prélèvement II : le 8 juin, bacilles longs et moyens.

1 cc. le cobaye survit avec une escarre.

1/10 cc. le cobaye meurt le 5^e jour.

Prélèvement III : le 9 juin, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

Prélèvement IV : le 16 juin, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 3 jours 1/2.

1/10 cc. le cobaye survit avec une escarre.

OBSERVATION CXLIII. — Bre... Robert, porteur de germes.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes prélevés dans la gorge :

Prélèvement I : le 13 juin, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 24 heures.

1/10 cc. — 2 jours 1/2.

Prélèvement II : le 16 juin, bacilles moyens et courts.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. le cobaye survit avec une escarre.

Prélèvement III : le 23 juin, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 24 heures.

1/10 cc. — 36 heures.

1/100 cc. le cobaye survit avec une escarre.

E. — SOUCHES RECUEILLIES A FONTAINEBLEAU

OBSERVATION LXI. — Cha..., officier, 24 ans. Entré à l'Hôpital du Val-de-Grâce le 26 mars.

Angine diphtérique bénigne ayant débuté le 3 février. La température était de 39°2. Chute en lysis en 5 jours. Malgré de nombreux antiseptiques, les nombreux prélèvements, sauf deux, ont toujours été positifs.

Souche I : prélevée le 26 mars. Bacilles longs et moyens.

1 cc. cobaye n° 22.94 le cobaye survit avec un
œdème au point d'injection.

1/10 cc. .. — n° 37.94 mort en 48 heures.

1/100 cc. . — n° 35.94 — 4 jours.

Souche II : prélevée le 10 avril. Bacilles courts.

1 cc. cobaye n° 14.12 mort en 24 heures.

1/10 cc. .. — n° 24.12 — 36 heures.

1/100 cc. . — n° 22.12 — 36 heures.

Souche III : prélevée le 17 avril. Bacilles longs et moyens.

1 cc. cobaye n° 98.15 mort en 36 heures.

1/10 cc. .. — n° 2.16 — 36 heures.

1/100 cc. . — n° 1.16 — 36 heures.

Souche IV : prélevée le 24 avril. Bacilles longs.

1 cc. cobaye n° 17.21 mort en 36 heures.

1/10 cc. .. — n° 32.21 — 36 heures.

1/100 cc. . — n° 34.21 — 5 jours.

Souche V : prélevée le 28 avril. Bacilles longs.

1 cc. cobaye n° 28.21 mort en 24 heures.

1/10 cc. .. — n° 19.21 — 36 heures.

1/100 cc. . — n° 11.21 le cobaye survit avec une
escarre au point d'injection.

Souche VI : prélevée le 4 mai. Bacilles moyens.

- 1 cc. cobaye n° 86.27 mort en 36 heures.
1/10 cc. .. — n° 89.27 — 36 heures.
1/100 cc. . — n° 84.27 le cobaye survit avec un
léger œdème au point
d'injection.

Souche VII : prélevée le 8 mai. Bacilles longs.

- 1 cc. cobaye n° 91.27 mort en 36 heures.
1/10 cc. .. — n° 83.27 le cobaye présente un
œdème au point d'in-
jection et meurt le 6^e
jour.
1/100 cc. . — n° 85.27 survit.

Souche VIII : prélevée le 11 mai. Bacilles longs et moyens.

- 1 cc. cobaye n° 90.32 mort en 24 heures.
1/10 cc. .. — n° 97.32 — 48 heures.
1/100 cc. . — n° 65.32

Souche IX : prélevée le 15 mai. Bacilles longs et moyens.

- 1 cc. cobaye n° 67.32 mort en 36 heures.
1/10 cc. .. — n° 54.32 — 36 heures.
1/100 cc. . — n° 46.32

Souche X : prélevée le 22 mai. Bacilles longs et moyens.

- 1 cc. cobaye n° 59.38 mort en 24 heures.
1/10 cc. .. — n° 61.38 — 36 heures.
1/100 cc. . — n° 52.38

Les prélèvements suivants ne nous ont pas permis d'isoler le bacille diphtérique. Tout isolement a été impossible du fait de la présence d'un protéolytique qui attaquait le sérum coagulé avant que le bacille diphtérique ait pu en être isolé.

Souche XII : prélevée le 23 juin. Bacilles longs et moyens.

1 cc. cobaye n° 66.60 mort en 36 heures.

1/10 cc. .. — n° 64.60 — 36 heures.

1/100 cc. . — n° 49.60 le cobaye survit avec
une escarre au point
d'injection et meurt le
11^e jour.

OBSERVATION XLII. — Coi..., officier.

Porteur de germes, découvert par hasard, à l'occasion d'un prélèvement fait systématiquement. Il n'a présenté, ces derniers temps, ni le moindre mal de gorge, ni le moindre coryza.

Prélèvement I : le 23 mars, bacilles longs.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. le cobaye survit avec une escarre.

Prélèvement II : le 4 avril, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 48 heures.

Prélèvement III : le 10 avril, bacilles longs.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. — 36 heures.

Prélèvement IV : le 17 avril, bacilles longs.

1 cc. tue un cobaye en 48 heures.

Prélèvement V : le 24 avril, bacilles moyens.

1 cc. tue un cobaye en 2 jours.

1/10 cc. — 2 jours 1/2.

Prélèvement VI : le 28 avril, bacilles moyens.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. le cobaye survit avec une escarre
puis meurt ultérieurement.

Prélèvement VII : le 8 mai, bacilles longs.

1 cc.	tue un cobaye en 48 heures.
1/10 cc.	le cobaye survit avec une escarre.

Prélèvement VIII : le 11 mai, bacilles longs.

1 cc.	tue un cobaye en 48 heures.
1/10 cc.	— 48 heures.
1/100 cc.	le cobaye survit avec une escarre.

Prélèvement IX : le 23 juin, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 48 heures.
1/100 cc.	le cobaye survit avec une escarre puis meurt ultérieurement dans la nuit du 6 au 7 juillet.

Prélèvement X : le 1^{er} juillet, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 48 heures.

OBSERVATION LX. — Bli... Porteur de germes.

Prélèvement I : le 18 mars, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	le cobaye présente un œdème local.

Prélèvement II : le 21 avril, bacilles longs.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
------------	-----------------------------

**F. — SOUCHES PRÉLEVÉES
PAR LE DOCTEUR POULAIN DE SAINT-ÉTIENNE**

OBSERVATION LXIII. — Feu... Marie, 12 ans.

Angine diphtérique grave soignée tardivement.

Etude du pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans la gorge :

Prélèvement I : le 12 mai, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 2 jours 1/2.

Prélèvement II : le 17 mai, bacilles longs.

1 cc. tue un cobaye en 2 jours 1/2.

OBSERVATION XLIV. — Bou... Jean, 5 ans.

Le frère René, âgé de 3 ans, est mort le 3 avril au cours d'une angine diphtérique.

Un prélèvement est fait à Jean, le 3 avril. Il ne présente aucun symptôme. La gorge et le nez sont en bon état.

La vaccination par l'anatoxine est commencée le 6 avril : 1 cc. = 15 unités. Une injection préventive de sérum antidiphtérique est faite ensuite.

Etude du pouvoir pathogène des germes recueillis dans la gorge.

Prélèvement I : le 3 avril, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. — 2 jours 1/2.

1/100 cc. — 5 jours 1/2.

Prélèvement II : le 12 avril, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc — 48 heures.

1/100 cc. — 5 jours 1/2.

Prélèvement III : le 26 avril, bacilles moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	le cobaye survit avec une escarre, puis meurt le 6 ^e jour.
1/100 cc.	le cobaye survit avec une escarre.

OBSERVATION LXV. — Cam... Jacques, 7 ans.

Angine diphtérique ayant débuté le 6 septembre.

Prélèvement I : le 7 septembre, le 2^e jour, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 30 heures.
1/10 cc.	— 30 heures.
1/100 cc.	— 3 jours 1/2.

Prélèvement II : le 14 septembre, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 30 heures.
1/100 cc.	

Prélèvement III : le 6 octobre, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 5 jours.

Prélèvement IV : le 14 octobre, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

OBSERVATION LXVII. — Ale... Edmond, 5 ans.

Angine diphtérique ayant débuté le 9 octobre 1933 :

Prélèvement I : le 13 octobre, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 48 heures.

Prélèvement II : le 20 octobre, bacilles longs.

1 cc.	tue un cobaye en 35 heures.
1/10 cc.	le cobaye survit avec une escarre.
1/100 cc.	le cobaye survit avec une escarre.

OBSERVATION LXVIII. — M^{me} Rob...

Angine diphtérique ayant débuté le 6 octobre 1933.

Prélèvement I : le 6 octobre, le 1^{er} jour, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 48 heures.
1/100 cc.	— 7 jours.

Prélèvement II : le 20 octobre, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 4 jours 1/2.
1/100 cc.	— 5 jours.

OBSERVATION LXIX. — Jac... Raymond, porteur de germes.

Prélèvement I : le 13 octobre, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 2 jours 1/2.
1/100 cc.	— 4 jours 1/2.

Prélèvement II : le 20 octobre, bacilles moyens purs.

1 cc.	le cobaye survit avec une petite escarre.
------------	---

Prélèvement III : le 18 novembre, bacilles moyens et longs.

1 cc.	tue un cobaye en 2 jours 1/2.
------------	-------------------------------

OBSERVATION LXX. — Abr... Jacques, 10 ans.

Angine diphtérique ; début le 10 septembre.

Prélèvement I : le 18 septembre, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 30 heures.

1/10 cc. — 2 jours 1/2.

Prélèvement II : le 11 octobre, bacilles courts.

Ils ne possèdent aucun pouvoir pathogène.

Prélèvement III : le 23 octobre, bacilles longs et moyens.

Ils ne possèdent aucun pouvoir pathogène.

Prélèvement IV : le 17 novembre, bacilles moyens et longs.

1 cc. tue un cobaye en 48 heures.

1/10 cc. le cobaye était en mauvais état
lorsqu'il a été injecté. Il est
mort en 36 heures.

OBSERVATION LXXI. — Mia... Jean, 9 ans.

Angine diphtérique.

Prélèvement I : le 23 octobre, le 1^{er} jour, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. — 7 jours, escarre.

1/100 cc. — 4 jours 1/2.

Prélèvement II : le 3 novembre, bacilles moyens et courts.

1 cc. tue un cobaye en 5 jours 1/2.

OBSERVATION LXVI. — Cha... Jean, 12 ans.

Angine diphtérique ayant débuté le 8 septembre.

Prélèvement I : le 11 octobre, bacilles longs, moyens et courts. Les derniers sont très nombreux.

1 cc. le cobaye présente un abcès local
et survit.

1/100 cc. le cobaye meurt le 7^e jour.

Prélèvement II : le 20 octobre, bacilles courts.

1 cc. le cobaye meurt le 7^e jour.

1/100 cc. le cobaye présente une escarre
locale et survit.

OBSERVATION CXXIII. — Suz... Aimée, 12 ans.

Angine diphtérique ayant débuté le 17 novembre.

Prélèvement I : le 29 novembre 1933, bacilles longs et moyens.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. — 36 heures.

1/100 cc. — 4 jours 1/2.

Sept prélèvements sont faits. Ils sont tous positifs.

Prélèvement II : le 3 janvier 1934, bacilles longs.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. — 36 heures.

Nous rapportons ici deux observations concernant d'anciens malades, porteurs de germes depuis de nombreux mois. Nous n'avons pu étudier les souches qu'une fois, plus d'un an après la maladie. Les prélèvements faits entre temps ont été positifs.

OBSERVATION VI. — Cai... Julien, 21 ans, 401^e Régiment de Défense contre avions.

Le 5 mai 1932. Angine diphtérique commune. Il est soigné au bastion 29. Il quitte l'hôpital le 2 juillet 1932, toujours porteur de germes. Un prélèvement est effectué chaque mois à l'hôpital Pasteur. Malgré d'innombrables antiseptiques, ils sont tous positifs sauf trois.

Sa femme a été porteur de germes. Elle n'a présenté à aucun moment la moindre manifestation pathologique. Il a écarté l'un de ses enfants, âgé de 5 ans. L'autre, âgée de 2 ans, est restée auprès de lui ; l'anatoxine l'a immunisée efficacement.

Dès son arrivée au régiment, il est dirigé sur le service des contagieux à l'hôpital militaire du Val-de-Grâce. L'état général est excellent.

Prélèvement I : le 24 avril, bacilles longs purs.

Le bouillon nutritif est trouble. Pas de voile à la surface.

Le germe ne possède aucun pouvoir pathogène.

Prélèvement II : le 20 mai, bacilles longs et moyens purs.

1 cc. tue un cobaye en 48 heures.

1/10 cc. — 36 heures.

1/100 cc. — 36 heures.

Nous avons pu faire, chez ce soldat, ultérieurement, plusieurs prélèvements. Ils ont tous été négatifs. Il a été incorporé. Aucun cas de diphtérie n'a été constaté dans son entourage.

OBSERVATION LXXIV. — Def... Marie, 20 ans.

A l'âge de 17 ans, présente une pharyngite diphtérique traitée par la sérothérapie.

A l'âge de 19 ans, présente une angine. Une fausse mem-

brane minime recouvre une amygdale. Un prélèvement est positif. La sérothérapie est instituée. Des paralysies du voile du palais, des globes oculaires et des membres inférieurs sont venues confirmer le diagnostic d'angine diphtérique. Depuis cette angine diphtérique, depuis plus d'un an, lesensemencements ont tous été positifs.

Nous avons étudié pour la première fois un prélèvement le 1^{er} décembre 1933, plus d'un an après la terminaison de l'angine diphtérique.

Prélèvement I : le 1^{er} décembre 1933, bacilles ayant la morphologie d'un bacille diphtérique. Mais ces germes sont rares et il nous a été impossible de les isoler.

Le 12 décembre, nous avons étudié : un prélèvement II, recueilli sur un écouvillon et un prélèvement III : mucopus, recueilli dans une boîte de Pétri. Nous avons immédiatement ensemencé très largement deux tubes de sérum coagulé pour étudier le pouvoir pathogène de l'ensemencement total. Pour éliminer le pouvoir pathogène des autres germes si nombreux, nous avons injecté 1 cc. et 3 cc. de l'émulsion de chacun de ces tubes à des cobayes vaccinés par l'anatoxine et à des cobayes non immunisés. Si les cobayes vaccinés par l'anatoxine survivaient sans manifestation pathologique, nous serions en droit d'attribuer les troubles morbides des autres cobayes à un bacille diphtérique pathogène.

Voici les résultats de l'expérience faite le 12 décembre :

Prélèvement II :

- | | |
|------------|--|
| 1 cc. | un cobaye vacciné survit. |
| 3 cc. | un cobaye vacciné survit. |
| 1 cc. | un cobaye non vacciné meurt en 5 j. 1/2. |
| 3 cc. | un cobaye non vacciné meurt en 2 j. 1/2. |

Prélèvement III :

- 1 cc. un cobaye vacciné survit.
- 3 cc. un cobaye vacciné survit.
- 1 cc. un cobaye non vacciné survit.
- 3 cc. un cobaye non vacciné meurt en 2 j. 1/2.

Après de très nombreux repiquages, nous avons isolé le germe. Le prélèvement II, ensemencé sur bouillon, trouble le bouillon. Un assez beau voile se développe à la surface. Sur sérum coagulé, nous avons isolé deux colonies présentant l'aspect d'un bacille diphtérique court. Nous avons étudié, suivant notre technique habituelle, le pouvoir pathogène de ces deux souches.

Les cobayes vaccinés ont tous survécu sans présenter aucun trouble.

Les cobayes non immunisés, qui avaient reçu chacun 1 cc. de l'émulsion, sont morts. L'un — Souche *a* — en 3 jours 1/2, l'autre — Souche *b* — en 2 jours 1/2.

De multiples repiquages ont été nécessaires pour obtenir cette souche pure. Le bacille obtenu était court, épais. Il retenait bien la coloration de gram au début. A la longue, cette coloration résistait de moins en moins à l'action de l'alcool acétone.

Nous avons étudié quarante-huit souches pendant un temps variant de cinq jours à six mois. Nos expériences ont été répétées jusqu'à dix et onze fois pour une même souche.

Trente-neuf souches ont toujours conservé, tant qu'elles ont persisté dans l'organisme de ces trente-neuf sujets, le même pouvoir pathogène.

Neuf souches, au contraire, ont présenté des variations de ce pouvoir pathogène. Quatre l'ont montré

diminué et quatre augmenté. La neuvième souche a présenté d'abord une augmentation, puis une diminution de son pouvoir pathogène.

Faut-il affirmer que dans ces neuf cas le pouvoir pathogène essentiel a subi une modification ? Ou faut-il considérer ces modifications peu fréquentes, d'un ordre de grandeur peu élevé, comme des variations dues à la technique ?

Les variabilités des conditions d'expérience empêchent, en biologie, d'obtenir des résultats rigoureusement identiques. Certes, nous n'avons utilisé que des tubes de sérum coagulé de même dimension. Le sérum physiologique est toujours identique à lui-même. L'injection est faite sous le même volume, dans le tissu cellulaire sous-cutané de la paroi abdominale des cobayes. Les cobayes sont jeunes, de même âge environ, toujours de même poids : 250 gr.

Mais la surface de sérum coagulé dans plusieurs tubes n'est pas exactement la même ; le sérum coagulé provient de chevaux différents. Des cobayes de même poids, de même élevage, de même portée même, ne réagissent pas tous identiquement vis-à-vis de la toxine diphtérique étalonée. Le cobaye, qui a reçu l'émulsion d'une souche, meurt quelquefois en même temps et même après le cobaye qui a reçu une dilution au $1/10^e$ et même au $1/100^e$.

Nous pensons que les légères variations que nous avons observées ne doivent pas être retenues. Elles sont en rapport avec les conditions d'expérience.

Dans un travail paru tout récemment, L. Molinari et R. Dusso ont étudié les propriétés des germes recueillis tous les dix jours. Ils ont noté des modifications graduelles : l'aspect différent de la morphologie et des colonies, l'augmentation de l'avidité tinctoriale, une plus grande difficulté pour décolorer le gram, une diminution progressive de la virulence. Aussi L. Molinari et R. Dusso se demandent s'il ne s'agit pas d'un germe en voie de dissociation bactérienne, problème auquel s'intéresse l'Institut d'Hygiène de Padoue et si ce germe ne passe pas de la phase lisse S à la phase rugueuse R, du régime parasitaire au régime autonome.

Ces auteurs ont suivi cette évolution chez douze sujets pendant un délai de quarante jours au maximum ; ils ont apprécié le pouvoir pathogène en injectant à un cobaye un centimètre cube d'une culture sur bouillon de trente-six heures.

En utilisant la méthode précise de G. Ramon, nous n'avons noté aucune modification appréciable du pouvoir pathogène essentiel des 48 germes que nous avons étudiés, pendant un délai variant de cinq jours à six mois.

Nous avons souvent trouvé, au cours de la convalescence, des bacilles pathogènes remplacés par des bacilles diphtérimorphes non pathogènes. Nous avons suivi un nourrisson, Cha... Jacques (obs. XXIX), qui présentait un coryza diphtérique dû à un germe pathogène. Ce germe pathogène a persisté dans les fosses nasales, du 20 avril au 6 juin. Puis il a été rem-

placé par un germe dont la nature non pathogène a été vérifiée par des expériences faites à distance, le 30 juillet et le 17 octobre. C'est le seul bacille diphtériforme que nous ayons pu suivre ainsi, parce que le séjour de ce nourrisson à l'hôpital a été prolongé du fait d'une tuberculose pulmonaire évolutive.

Dans ces cas où un bacille non pathogène succède à un bacille pathogène, il ne s'agit pas d'une atténuation considérable, d'une disparition du pouvoir pathogène. Il ne s'agit pas d'une mutation. Un germe diphtérique est remplacé par un autre germe diphtériforme non diphtérique. Ces deux germes sont entièrement différents. Rien ne les réunit.

Le bacille diphtérique conserve donc son même pouvoir pathogène, sans augmentation ou sans atténuation sensible, pendant toute l'évolution de la maladie et pendant toute la période où le sujet reste porteur de germes.

Il en est de même chez les porteurs de germes sains. Le germe conserve, tant qu'il persiste, le même pouvoir pathogène.

EXISTE-T-IL PLUSIEURS VARIÉTÉS DE BACILLES DIPHTÉRIQUES CHEZ UN MÊME SUJET ?

On s'est demandé si un sujet était contaminé par un seul et même germe diphtérique ou par des germes diphtériques différents quant à leur pouvoir pathogène.

Les très nombreuses expériences que nous avons faites pour étudier le pouvoir pathogène des germes, qu'ils soient conservés dans un laboratoire, *in vitro*, ou qu'ils persistent dans la gorge ou les fosses nasales d'un sujet, *in vivo*, nous ont toujours donné le même résultat chez un même malade ou porteur de germes.

Il est impossible d'admettre que, par un heureux hasard, nous ayons chaque fois prélevé la même colonie. Dans nos expériences, il n'y avait qu'une seule variété de bacilles. Cette souche, seule en cause, persiste seule dans le cavum ou les fosses nasales de nos malades.

Pourtant, les deux expériences suivantes semblent démontrer que deux germes diphtériques, n'ayant pas les mêmes propriétés biologiques, peuvent coexister dans la gorge d'un même sujet.

OBSERVATION XXVI. — Roi... Raymond, 5 ans.

Malade depuis 3 jours, il entre le 6 mai. Il est pâle et fatigué. L'haleine est très fétide. Des hémorragies nasales et buccales persistent depuis 24 heures. On voit difficilement, du fait de ces hémorragies, une fausse membrane bilatérale. Il existe une grosse adénopathie bilatérale avec périadénite. Le pouls est rapide et irrégulier. Les urines contiennent de l'albumine. La mort est survenue le 14 mai. Pendant toute l'évolution, les hémorragies ont persisté, empêchant de voir l'évolution de la fausse membrane. La température était peu élevée et elle n'a dépassé 38° — 38°4 exactement — que le 7 mars.

Il s'agit donc d'une angine maligne hypertoxique. Un seul prélèvement a été fait. Nous n'avons isolé que des bacilles courts peu pathogènes.

Première étude du pouvoir pathogène essentiel le 20 mars.

- 1 cc. provoque une escarre. Le cobaye meurt au bout de 4 jours 1/2.
- 1/10 cc. provoque une grosse escarre. Le cobaye meurt au bout de 6 jours 1/2.
- 1/100 cc. provoque un léger œdème.

Isoler d'une diphtérie aussi maligne un germe aussi peu pathogène, nous a surpris. Aussi avons-nous repris sur le même prélèvement une autre souche. Nous avons obtenu les résultats suivants :

Deuxième étude du pouvoir pathogène essentiel le 30 mars.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 48 heures.
1/100 cc.	— 48 heures.

OBSERVATION CXIV. — Tou..., 3 ans.

Angine diphtérique bénigne traitée par le sérum de Roux, entre la 16^e et la 20^e heure.

Un seul prélèvement a été effectué.

Nous avons isolé deux souches :

Souche I : bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 2 jours 1/2.

Souche II : bacilles longs et courts. Nous n'avons pu, malgré tous nos essais, séparer ces deux germes.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	le cobaye survit.
1/100 cc.	tue un cobaye en 48 heures.

Ces deux souches présentaient une morphologie différente. Leur pouvoir pathogène est sensiblement le même. Cette observation confirme une fois de plus qu'il n'existe aucun parallélisme entre la morphologie d'un germe et son pouvoir pathogène.

Seule l'observation XXVI semble prouver que cette angine diphtérique maligne était due à deux germes diphtériques possédant l'un un pouvoir pathogène faible et l'autre un pouvoir pathogène très élevé.

C'est la seule fois où nous avons trouvé une telle

discordance. Cette expérience vient en contradiction formelle avec toutes nos autres expériences. Aussi pensons-nous que notre émulsion a peut-être été moins bien faite ou que les trois premiers cobayes présentaient une résistance toute particulière.

Nous ne croyons pas avoir le droit de tirer une conclusion générale d'un fait aussi exceptionnel.

Nous considérons donc qu'une angine diphtérique est due à un seul et même germe et non à des germes diphtériques différents quant à leur pouvoir pathogène. Un porteur de germes sain n'a été contaminé que par un seul et même germe diphtérique.

Ce germe diphtérique persiste seul, avec son même pouvoir pathogène, tant qu'il séjourne dans les fosses nasales ou dans la gorge.

ETUDE DE L'APTITUDE TOXIGÈNE DE QUELQUES-UNES DE NOS SOUCHES DE BACILLES DIPHTÉRIQUES

Nous n'avons pas pu étudier l'aptitude toxigène des 542 souches dont nous avons recherché le pouvoir pathogène essentiel.

Nous avons essayé de choisir des souches intéressantes :

- soit par leur pouvoir pathogène élevé ;
- soit, au contraire, par leur absence de tout pouvoir pathogène ;
- soit par leur persistance dans la gorge de certains sujets.

Nous avons utilisé la technique classique. Une culture de quarante-huit heures sur bouillon est ensuite largement ensemencée sur un ballon de bouillon nutritif. Laisse à l'étuve huit à dix jours, ce bouillon est filtré. C'est l'aptitude toxigène de ce filtrat qui est mesurée.

Trois recherches ont été faites :

le 18 avril 1933 ;

le 11 mai 1933 ;

et le 22 juin 1933.

Le bouillon a été préparé avec la même technique.
Il a été ensuite étalonné.

Chaque fois, tous les ballons étaient remplis avec un même bouillon ; mais les trois fois, le bouillon avait été préparé à des moments différents.

Nous avons étudié l'aptitude toxigène de trente souches.

I. — Tous les germes possédant un pouvoir pathogène possèdent également une aptitude toxigène. Mais il n'y a aucun parallélisme entre ces deux propriétés.

OBSERVATION XXIV. — All... Andrée, 6 ans. Porteur de germes. Vaccinée. Schick négatif.

Prélèvement fait le 15 mars : bacilles moyens. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon assez trouble ; très beau voile.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. — 36 heures.

1/100 cc. — 36 heures.

Le pouvoir toxigène est étudié le 18 avril.

1 cc. = 80 doses mortelles.

OBSERVATION XXIX. — Cha... Jacques. Coryza séro-sanglant bilatéral.

Bacilles longs et moyens. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon trouble ; très beau voile.

1 cc.	tue un cobaye en 48 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 2 jours 1/2.

Etude de l'aptitude toxigène le 11 mai.

1 cc. = 100 doses mortelles.

OBSERVATION LXXV. — Mal... Edouard, 7 ans.

Angine diphtérique moyenne.

Bacilles moyens. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon assez clair ; pas de voile.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	le cobaye survit avec une escarre.

Etude de l'aptitude toxigène de la souche, le 18 avril.

1 cc. = 30 doses mortelles.

Nous avons étudié trois souches recueillies à Tunis :

OBSERVATION LXXVI. — Bacilles longs, avec granulations.

1 cc. = 15 doses mortelles.

OBSERVATION LXXVII. — Bacilles longs.

1 cc. = 50 doses mortelles.

OBSERVATION LXXVIII. — Bacilles longs.

1 cc. = 30 doses mortelles.

OBSERVATION XLI. — Rib..., 15 mois. Angine diphtérique bénigne.

Bacilles longs et moyens. Aspect de la culture sur bouil-

lon après 48 heures. Bouillon assez trouble : très beau voile.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 24 heures.
1/100 cc.	— 24 heures.
1/1000 cc.	— 48 heures.

Etude du pouvoir toxigène le 18 avril.

1 cc. = 75 doses mortelles.

Cette dernière souche possède le pouvoir pathogène essentiel le plus élevé que nous ayons observé au cours de notre étude. [Son aptitude toxigène est élevée ; mais elle n'est pas la plus élevée que nous ayons remarquée.

Quant au germe qui possède l'aptitude toxigène la plus élevée (observation XXIX, Ast... Ambroisine), son pouvoir pathogène essentiel était moyen.

Tous les bacilles diphtériques possèdent donc un pouvoir pathogène et une aptitude toxigène sans qu'il y ait un rapport entre ces deux propriétés. L'observation suivante paraît en contradiction avec cette conclusion.

OBSERVATION CXXXIX. — Mic... Annie, 3 ans 1/2, non vaccinée. Angine diphtérique moyenne.

Entre à l'hôpital de Saint-Etienne le 13 mars 1933.

Prélèvement le 16 mars : bacilles moyens. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Voile très mince ; bouillon trouble.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	le cobaye présente une escarre et meurt en 3 jours 1/2.

Nous n'avons décelé aucune aptitude toxigène pour cette souche. Elle était très faible. N'ayant pas recherché l'aptitude toxigène du filtrat au-dessous d'un cinquième de centimètre cube, nous n'avons pas pu mettre en évidence une aptitude toxigène plus faible.

II. — Tous les germes diphtérimorphes qui ne possèdent aucun pouvoir pathogène, ne possèdent également aucune aptitude toxigène.

OBSERVATION XL. — Pet... Raymond, 3 ans.

Angine diphtérique commune.

Prélèvement II, dans la gorge, le 3 avril, soit 27 jours après le début de l'angine. Bacilles courts. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon assez clair ; pas de voile ; disque blanc sur les parois du tube.

Cette souche ne possède aucun pouvoir pathogène, aucune aptitude toxigène.

OBSERVATION XXIII. — All... Lucien, 2 ans 1/2. Angine diphtérique commune.

Prélèvement II, dans la gorge, le 23 mars, soit 11 jours après le début de l'angine. Bacilles courts. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon trouble ; voile mince.

Ce germe ne possède aucun pouvoir pathogène, aucune aptitude toxigène.

OBSERVATION LXXIX. — Had... Roger, 23 ans, 46^e Régiment d'Infanterie, Caserne de Reuilly.

Considéré comme porteur de germes le 5 mars.

Bacilles courts. Aspect de la culture sur bouillon, après 48 heures. Bouillon trouble ; voile à peine visible.

La souche ne possède aucun pouvoir pathogène, aucune aptitude toxigène.

OBSERVATION XVII. — Rob..., 50 ans.

Bacilles moyens et longs. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon assez clair, petit voile à la surface du bouillon.

La souche ne possède aucun pouvoir pathogène, aucune aptitude toxigène.

Nous avons pris une souche, au hasard, parmi les nombreuses souches recueillies dans la crèche de M. le Professeur Robert Debré, qui ne possédaient aucun pouvoir pathogène.

OBSERVATION LXXX. — Man... André, 1 an.

Bacilles courts, quelques moyens. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon trouble. Pas de voile ; léger dépôt blanchâtre sur les parois du tube.

La souche ne possède aucune aptitude toxigène.

Les observations suivantes concernent deux souches recueillies à Amiens en avril 1933.

OBSERVATION XIII. — Bacilles moyens et courts. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon trouble, petit voile ; disque net sur les parois du tube.

Le germe ne possède aucun pouvoir pathogène, aucune aptitude toxigène.

OBSERVATION XIV. — Bacilles moyens. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon assez clair ; pas de voile ; dépôt blanchâtre sur les bords.

Tous ces faits confirment la concordance entre l'absence de pouvoir pathogène essentiel et l'absence d'aptitude toxigène d'un germe. Un bacille diphtéri-morphe ne possède donc ni pouvoir pathogène, ni aptitude toxigène.

III. — Nous avons vu qu'un bacille diphtérique conserve toujours, tant qu'il persiste dans l'organisme, le même pouvoir pathogène. Conserve-t-il également la même aptitude toxigène ? Nous avons étudié quatre souches qui ont persisté deux mois dans le cavum.

OBSERVATION LXII. — Coi..., porteur de germes.

Prélèvement I : le 23 mars. Bacilles longs. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon à peine troublé. Pas de voile.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. le cobaye survit avec une escarre.

Prélèvement V : le 24 avril. Bacilles moyens. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon trouble. Petit disque blanc sur les parois du tube. Quelques rares flocons blancs à la surface.

1 cc. tue un cobaye en 48 heures.

1/10 cc. — 2 jours 1/2.

Prélèvement VIII : le 11 mai, bacilles longs.

1 cc. tue un cobaye en 48 heures.

1/10 cc. — 48 heures.

1/100 cc. le cobaye survit avec une escarre.

Le pouvoir toxigène des souches I et V a été étudié le 11 mai. Le pouvoir toxigène de la souche VIII a été étudié le 22 juin.

Les trois souches possèdent exactement la même aptitude toxigène.

1 cc. = 30 doses mortelles.

OBSERVATION LXXII. — Arv... Angine diphtérique bénigne.

Prélèvement I : 1^{er} février, bacilles longs et moyens. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon trouble, très petit voile.

1 cc. tue un cobaye en 48 heures.

1/10 cc. — 10 jours 1/2.

Prélèvement II : le 16 mars, bacilles moyens. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon trouble, très petit voile.

1 cc. tue un cobaye en 2 jours 1/2.

Prélèvement III : le 31 mars, bacilles courts. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon trouble, très petit voile.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. — 2 jours 1/2.

Le pouvoir toxigène est étudié le 18 avril. Il donne le même résultat pour ces trois souches = 30 doses mortelles.

OBSERVATION LXI. — Cha... Angine diphtérique le 3 février.

Prélèvement I : le 26 mars, bacilles longs et moyens. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon assez clair, pas de voile.

1 cc.	le cobaye présente un œdème local. Il est peu malade.
1/10 cc.	le cobaye meurt en 48 heures.
1/100 cc.	— 3 jours.

Etude de l'aptitude toxigène, le 18 avril.

1 cc. = 10 doses mortelles.

Prélèvement III : le 17 avril, fait 1 h. 1/2 après un gararisme au Dakin. Bacilles longs purs. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon à peine trouble, pas de voile.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures,
1/10 cc.	— 36 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

Etude de l'aptitude toxigène, le 11 mai.

1 cc. = 6 doses mortelles.

Prélèvement X : le 22 mai, bacilles longs et moyens.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.

Etude de l'aptitude toxigène, le 22 juin.

1 cc. = 100 doses mortelles.

OBSERVATION XXXIX. — Ast... Ambrosine. Coryza séro-sanglant unilatéral gauche.

Prélèvement I : fait le 20 avril. L'enfant a 7 mois. Bacilles moyens. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon assez trouble ; très beau voile.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 24 heures.
1/100 cc.	— 3 jours.

Etude de l'aptitude toxigène, le 11 mai :

= 30 doses mortelles.

Prélèvement V : fait le 8 juin, bacilles moyens.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. — 36 heures.

1/100 cc. — 36 heures.

Etude de l'aptitude toxigène, le 22 juin :

= 90 doses mortelles.

Prélèvement VI : fait le même jour, 10 minutes après avoir instillé dans les narines une solution de novar à 10 %.
Bacilles moyens.

1 cc. tue un cobaye en 36 heures.

1/10 cc. — 36 heures.

1/100 cc. — 2 jours 1/2.

Etude de l'aptitude toxigène, le 22 juin :

= 110 doses mortelles.

En résumé, l'aptitude toxigène des germes des deux premières observations n'a présenté aucune modification. Ces germes ont conservé exactement la même aptitude toxigène.

Dans les deux autres observations, les germes ont présenté une augmentation, de prime abord assez appréciable, de leur aptitude toxigène.

S'agit-il, dans ces deux dernières observations, d'une modification de l'aptitude toxigène du bacille diphtérique ? Nous ne le pensons pas. Nous avons déjà signalé les nombreuses causes qui peuvent influencer sur un bouillon et faire varier ses propriétés. Aussi les

variations que nous avons observées ne sont-elles pas assez importantes pour être retenues.

IV. — Un bacille diphtérique pathogène et toxigène peut être remplacé, au cours de la convalescence, par un bacille diphtérimorphe non pathogène et non toxigène. Le bacille diphtérique n'a pas perdu ses propriétés ; il est remplacé par un autre germe, en tous points différent.

OBSERVATION XXIII. — All... Lucien, 2 ans 1/2.
Angine diphtérique commune.

Prélèvement I : le 13 mars, bacilles longs et moyens. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon légèrement trouble ; très beau voile.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 24 heures.
1/100 cc.	— 36 heures.

Etude de l'aptitude toxigène, le 18 avril :

1 cc. = 90 doses mortelles.

Prélèvement II : le 23 mars, bacilles courts. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon trouble ; voile mince.

Ce germe ne possède aucun pouvoir pathogène, aucune aptitude toxigène.

OBSERVATION XL. — Pet... Raymond, 3 ans.
Angine diphtérique commune. Syndrome infectieux secondaire. Mort.

Prélèvement I, dans la gorge : le 11 mars, bacilles moyens. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon assez clair. Petit voile.

1 cc.	tue un cobaye en 24 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.

Etude de l'aptitude toxigène le 22 juin :

1 cc. = 5 doses mortelles.

Prélèvement II, dans la gorge : le 3 avril, bacilles courts. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon assez clair ; pas de voile ; disque blanc sur les parois du tube.

Cette souche ne possède aucun pouvoir pathogène, aucune aptitude toxigène.

Prélèvement III, dans les fosses nasales : le 10 avril, bacilles longs et moyens. Aspect de la culture sur bouillon après 48 heures. Bouillon clair, beau voile.

1 cc.	tue un cobaye en 36 heures.
1/10 cc.	— 36 heures.

Etude de l'aptitude toxigène le 22 juin :

1 cc. = 100 doses mortelles.

Cette dernière observation montre que le bacille diphtérique peut disparaître du cavum et persister dans les fosses nasales. C'est une notion classique sur laquelle nous ne saurions trop insister. Il est indispensable de toujours rechercher si les bacilles ne restent pas cantonnés dans les fosses nasales. Les prélèvements suivants, faits le 24 avril et le 1^{er} mai, ont montré la persistance de bacilles pathogènes uniquement dans les fosses nasales.

V. — Nous avons recherché la réaction de floculation pour ces souches. Chaque fois que la souche possédait une aptitude toxigène égale ou supérieure à cinquante doses mortelles, la réaction a été positive. Dans tous les autres cas, la réaction a été négative. Ceci constitue une preuve de plus de l'unicité de la toxine diphtérique.

En résumé, un bacille diphtérique pathogène possède toujours une aptitude toxigène ; mais il n'existe aucun rapport entre ces deux propriétés.

Un bacille diphtérimorphe ne possède ni pouvoir pathogène, ni aptitude toxigène.

Un bacille diphtérique conserve toujours *in vitro* et *in vivo* le même pouvoir pathogène et la même aptitude toxigène. Mais il est plus difficile de comparer l'aptitude toxigène d'un germe que son pouvoir pathogène, du fait des qualités variables du bouillon nutritif.

ROLE ET IMPORTANCE DU POUVOIR PATHOGÈNE DU GERME DANS LA GRAVITÉ DE CHAQUE CAS

Nous avons montré que le pouvoir pathogène d'un bacille diphtérique persistait identique à lui-même, *in vitro* et *in vivo*, au moins pendant toute la durée de nos expériences. Mais ce pouvoir varie essentiellement suivant les germes. Certains bacilles ne déterminent chez les cobayes, même à doses élevées, que des lésions locales : nécrose, escarre. D'autres déterminent la mort de l'animal d'expérience à doses très faibles.

Nous nous sommes demandé si un lien étroit existait entre la gravité de chaque cas et le pouvoir pathogène essentiel de la souche recueillie dans ce cas.

Nous avons adopté, pour nos observations cliniques, la classification que MM. Robert Debré, G. Ramon et P.-L. Thirollox viennent de donner.

Dans les diphtéries malignes, les fausses membranes sont très étendues. Leur coloration est grise ou gris noir. Elles reposent sur une muqueuse oedé-

matiée et saignante. Ces malades exhalent une odeur fétide caractéristique. Ils présentent de volumineuses adénopathies avec périadénite. Dans tous ces cas, les signes d'intoxication sont extrêmement marqués : pâleur, hémorragies, prostration, température élevée, pouls rapide, albuminurie. Ces malades, profondément atteints, donnent, dès leur entrée à l'hôpital, l'impression qu'ils doivent succomber dans un délai plus ou moins bref.

Dans les diphtéries graves, les signes locaux sont comparables à ceux des diphtéries malignes. Mais ici manquent les signes les plus graves de l'intoxication diphtérique, les hémorragies en particulier.

Les formes moyennes sont caractérisées par des fausses membranes unilatérales ou bilatérales, homogènes, blanchâtres, localisées aux amygdales. Les adénopathies sont peu volumineuses.

Dans les diphtéries légères ou bénignes, nous avons groupé les angines diphtériques qui ne s'accompagnent que d'une fièvre plus ou moins forte et dont la prompte évolution vers la guérison s'affirme dès la première injection de sérum. Ce sont ces formes qui, chez l'adulte, peuvent guérir sans sérothérapie.

Sur nos tableaux nous avons inscrit :

- +++ quand le germe présentait un pouvoir pathogène essentiel très élevé.
- ++ quand le germe présentait un pouvoir pathogène essentiel moyen.
- + quand le germe présentait un pouvoir pathogène essentiel faible.
- 0 quand le germe présentait un pouvoir pathogène essentiel nul.

TABLEAU II. — ANGINES DIPHTHÉRIQUES MORTELLES

Numéro de l'observation	Nom et âge	Pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans la gorge	Pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans les fosses nasales	Date où la sérothérapie a été instituée après le début de la maladie	Observations cliniques
a) Hôpital Trousseau.					
LXXXI	Mor... Simon ^e 7 ans	+ + +	Aucun pouvoir pathogène	2 ^e jour	Mort le 5 ^e jour. Angine maligne
CLXXXV	Ecz..., 1 an	+ + +			Coryza
CLXXXI	Bla... André, 4 ans	+ + +	+ + +	5 ^e jour	Mort le 11 ^e jour. Angine maligne
XXVI	Roi... Raym ^d , 5 ans	+ + +		3 ^e jour	Mort le 11 ^e jour. Angine maligne
XXXVII	Kol... Albéric 11 ans $\frac{1}{2}$	+ +	+ + +	4 ^e jour	Mort le 41 ^e jour. Angine maligne et croup
LXXXII	Gui... Marcel, 2 ans $\frac{1}{2}$		+ +	4 ^e jour	Mort quelques heures après. Angine maligne
CLXIX	Ded... Robert 4 ans $\frac{1}{2}$	+ +	+ +	5 ^e jour	Angine maligne. Mort le 8 ^e jour
LXXXI V	Ste... Maurice, 17 mois	+ +		4 ^e jour	Mort le 10 ^e jour. Angine commune et croup
CXLI	Par... Jacqueline, 2 ans	+	+ +	4 ^e jour	Mort le 6 ^e jour. Angine maligne
b) Hôpital Beaujon.					
LIV	Foi... Solange 1 an	+ +			Adénoïdite diphtérique
c) Saint-Etienne.					
LXXXIII	Bou... René, 3 ans	+ +		In extremis	Angine maligne

**TABLEAU III. — ANGINES DIPHTÉRIQUES MALIGNES
AYANT ÉVOLUÉ VERS LA GUÉRISON (HOPITAL TROUSSEAU)**

Numéro de l'observation	Nom et âge	Pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans la gorge	Pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans les fosses nasales	Date où la sérothérapie a été instituée après le début de la maladie	Observations cliniques
LXXXVI	Le Mic... Yo- lande, 6 ans	+ + +		4 ^e jour	15 ^e jour paraly- sie généralisée précoce. 45 ^e jour 1. 10 ^e d'unité antitoxique
CLXV	Gry... Made- leine, 3 ans	+ +	+		
CXLIV	Gon... Elisa	+ +	+		
LXXXV	Man... Jean- nine, 4 ans $\frac{1}{2}$	Germe isolé non	+ +	8 ^e jour	
CXC	Tri... Ginette, 8 ans	+ +	Aucun pou- voir patho- gène	3 ^e jour	

TABLEAU IV. — ANGINES DIPHTÉRIQUES GRAVES (HOPITAL TROUSSEAU)

Numéro de l'observation	Nom et âge	Pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans la gorge	Pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans les fosses nasales	Date où la sérothérapie a été instituée après le début de la maladie	Observations cliniques
LXXXVII	Job... Renée, 4 ans	+ + +		2 ^e jour	
XLVIII	Rou... Roland, 7 ans	+ + +	+ +	3 ^e jour	
I	Kla... Hélène, 5 ans $\frac{1}{2}$	+ +		3 ^e jour	
CLXI	Fin... Odette, 6 ans $\frac{1}{2}$	+ +		6 ^e jour	Croup
LXXXIX	Szt... Esther, 5 ans	+ +	+	3 ^e jour	
CLXXV	Lai... Simone, 6 ans	+ +			
LXXXVIII	Mul... André, 9 ans	+ +		3 ^e jour	Forme pseudo- phlegmoneuse
XXXVI	Le Go... Mar- cel, 11 ans $\frac{1}{2}$	+ +		8 ^e jour	
XCI	Bur... René, 12 ans	+ +		3 ^e jour	
XC	Mai... Simone, 9 ans $\frac{1}{2}$	+ +		2 ^e jour	
LXIII	Feu... Marie, 12 ans	+		Très tardive- ment	Croup tubé le 6 ^e jour

TABLEAU V. — ANGINES DIPHTÉRIQUES MOYENNES

Numéro de l'observation	Nom et âge	Pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans la gorge	Pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans les fosses nasales	Date où la sérothérapie a été instituée après le début de la maladie	Observations cliniques
a) Hôpital Trousseau					
XXIII	All... Lucien, 2 ans $\frac{1}{2}$	+ + +	+ + +	2 ^e jour	Croup
XCI	Laz... Emile, 5 ans	+ +	+ + +	4 ^e jour	
XXII	Lar... Claude, 12 ans $\frac{1}{2}$	+ +			
CLXXXIV	Gue... Renée, 5 ans	+ +		3 ^e jour	
CLXVII	Sac... Jacques 3 ans	+ +	0	1 ^{er} jour	
XLVII	Dem... Mar- guerite, 11 ans	+ +		6 ^e jour	Vaccinée incorrec- tement 3 mois avant Schick = 0 Dosage antitoxine = 1/30 ^e Croup Tubé trois fois
XLVI	Lar... Colette, 11 ans	+ +	+ +	3 ^e jour	
XL	Pet... Ray- mond, 3 ans	+ +		4 ^e jour	
XCIV	Ord... Rosa, 7 ans	+ +			
XCV	Bri... Pierre, 2 ans $\frac{1}{2}$	+ +		2 ^e jour	
LII	Chr... Hélène, 3 ans	+ +	0		
LXXXIV	Ste... Mauri- cette, 17 mois	+ +	0	4 ^e jour 12 ^e jour d'une rou- geole	

TABLEAU V. — ANGINES DIPHTÉRIQUES MOYENNES (suite)

Numéro de l'observation	Nom et âge	Vaccination	Pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans la gorge	Pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans les fosses nasales	Date où la sérothérapie a été instituée après le début de la maladie	Observations cliniques
XXVII	Deu... Mar- guerite, 4 a. $\frac{1}{2}$		++			
CLXXIV	Lar... Ray- mond, 26 ans		++			
XCVI	Bea... Moni- que, 8 ans $\frac{1}{2}$		0	++	5 ^e jour	Croup
XLV	Lar... Yvette, 3 ans ¹		++	++	3 ^e jour	
XCVII	Bur... Ber- nard, 8 ans $\frac{1}{2}$		+	+	2 ^e jour	
CLXXVI	Gen... Robe ^{rt} , 3 ans		+			Diphtérie lin- gale
b) Clientèle aisée de Paris						
C	Sau... Pierre, 8 ans	Vacciné 3 injections 2-1 cc., 1 cc. $\frac{1}{2}$	+++		52 ^e heure	
c) Saint-Etienne						
CXXXIX	Mic... Annie, 3 ans $\frac{1}{2}$		++			
d) Sologne						
XCVIII	Tey... Yvonne, 20 ans		++		2 ^e jour	
XCIX	Viei... Ray- mond, 2 ans	Vacciné 3 injections 8 mois aupa- ravant	++			Coryza Fausses mem- branes na- sales Gorge en par- fait état

TABLEAU VI. — ANGINES DIPHTÉRIQUES BÉNIGNES

Numéro de l'observation	Nom et âge	Pouvoir pathogène essentiel des germes prélevés dans la gorge	Pouvoir pathogène essentiel des germes prélevés dans les fosses nasales	Date où la sérothérapie a été instituée après le début de la maladie	Observations cliniques
a) Hôpital Trousseau					
XLI	Rib.... 15 mois	+ + +		1 ^{er} jour	Schick négatif
XLIX	Car...Joseph, 10 ans	+ + +	+ + +	4 ^e jour	
XX	Mab... Yvonne 4 ans	+ +		2 ^e jour	
XXV	Fer... Marcel. 11 ans ½	+ + +			
CII	Cha... Eu- gène, 13 ans ½	+ +			
CIH	Jac...Sylviane, 7 ans	+ +			
CIV	Led... Pierre, 5 ans ½	+ +	0	3 ^e jour	
CV	Lam... André 4 ans ½	+ +	+ +	5 ^e jour	
CVI	Chr... Adol- phe, 6 ans	+ +	+ +	2 ^e jour	
CLXII	Sap... Yvette, 5 ans ½	+ +		3 ^e jour	
CVII	Arm... Jeanne, 9 ans	+ +	0	1 ^{er} jour	
CVIII	Ber... Suzanne 3 ans ½	+ +	+ +		
XXI	Gau...Colette, 6 ans ½	+ +		2 ^e jour	
CIX	Dav... Guy, 20 mois	+ +		2 ^e jour	

TABLEAU VI. — ANGINES DIPHTÉRIQUES BÉNIGNES (suite)

Numéro de l'observation	Nom et âge	Pouvoir pathogène essentiel des germes prélevés dans la gorge	Pouvoir pathogène essentiel des germes prélevés dans les fosses nasales	Date où la sérothérapie a été instituée après le début de la maladie	Observations cliniques
CLXXI	Cor... Simone, 11 ans $\frac{1}{2}$	+ +		3 ^e jour	
LIII	Mlle Mau..., 20 ans	+ +			
CLXXXIII	Gil..., 30 ans	+ +			Schick positif Antitoxine du sé- rum 1/100
CLXXXVI	Duc..., 7 ans	+ +			Vacciné
CX	Mar... Gabriel, 6 ans $\frac{1}{2}$	+ +	+ +	1 ^{er} jour	
CXI	Evr... Jacque- line, 2 ans $\frac{1}{2}$	+ +	+ +	4 ^e jour	
CXIII	Fry... Marcel, 7 ans	+	+ +	2 ^e jour	
CLXXXII	Rut... Cole ^{ne} , 8 ans	+	+		
CXII	Bra..., 8 ans				Gros bouquet d'herpès recou- vrant tout le men- ton. Fausse mem- brane limitée éphémère
CLXIV	Bou... René, 11 ans $\frac{1}{2}$	+			
CXIV	Ser... Samuel, 9 ans	0	+		
<i>b) Clientèle aisée de Paris</i>					
CI	E... de R..., 10 ans	- +			
CXL	Tou..., 3 ans	+ +		20 ^e heure	
LXXII	Arv...	+ +			

TABLEAU VI. — ANGINES DIPHTÉRIQUES BÉNIGNES (suite)

Numéro de l'observation	Nom	Régiment	Pouvoir pathogène essentiel des germes prélevés dans la gorge
c) Hôpital militaire du Val-de-Grâce			
CXV	Gau...	5 ^e Régiment d'Infanterie	+ +
CXVI	Med...		+ +
CXVII	Fon...	29 ^e D. R. A. G.	+ +
LIX	Bre... Raymond		+ +
LVIII	Mac... Joseph	24 ^e Régiment d'Infanterie	+ +
XLII	Fou... Eugène	19 ^e Train (Ecole Militaire)	+ +
LV	Sag... Louis	5 ^e Régiment d'Infanterie coloniale (Caserne des Lourcines)	+ +
CXVIII	Bra... Emile	5 ^e Régiment d'Infanterie (Courbevoie)	+ +
LVI	Mat... Paul	5 ^e Régiment d'Infanterie (Courbevoie)	+ +
LVII	Fai... Michel	5 ^e Régiment d'Infanterie (Courbevoie)	+ +
CXIX	Gag... Marcel	23 ^e Régiment d'Infanterie coloniale (Caserne des Tourcelles)	+

Nous pouvons conclure de ces tableaux que la gravité de chaque cas dépend :

- 1^o des propriétés du germe ;
- 2^o de la précocité de la sérothérapie ;
- 3^o du terrain.

1^o *Propriétés du germe.* — Dans leur troisième mémoire, E. Roux et A. Yersin insistent sur les indications précieuses que le médecin tirera du point de vue du pronostic sur le nombre des colonies microbiennes et la virulence des bacilles qui les composent. Nous estimons difficile d'apprécier le nombre des colonies. Nous pensons, au contraire, que la gravité de la maladie dépend pour une grande part des propriétés biologiques. Comme MM. Robert Debré, G. Ramon et P.-L. Thioloix, nous avons remarqué que les diphtéries les plus graves étaient dues à des bacilles hautement pathogènes. Mais nous avons observé des bacilles très pathogènes au cours de diphtéries bénignes et même chez des porteurs de germes sains.

Chez nos différents malades ou porteurs de germes, nous avons trouvé une riche flore microbienne qui nous a quelquefois considérablement gêné pour isoler le bacille diphtérique en cause.

Chez deux sujets (Cha..., observation LXI et Coi..., observation XLII), que nous avons suivis pendant près de quatre mois, de mars à juin, nous n'avons pu isoler un bacille diphtérique entre le 22 mai et le 23 juin. Nous pouvions voir les bacilles diphtériques sur le premier ensemencement. Mais, dès le premier

passage, un protéolytique (attaquait si rapidement le sérum coagulé qu'il était détruit avant que le bacille diphtérique coexistant ait pu pousser. Après la disparition de ce protéolytique, chez ces deux malades, le germe possédait les mêmes propriétés biologiques qu'avant. Le pouvoir pathogène essentiel était le même.

Nous n'avons jamais observé aucun germe de la riche flore microbienne buccale qui nous ait paru avoir une influence sur les propriétés biologiques du germe. D'ailleurs la plupart des auteurs signalent que seul le streptocoque peut avoir une action indirecte. Dans des essais, contemporains des nôtres, MM. O. Ramon et Djourichitch ont montré que le streptocoque n'agit pas en réalité sur le bacille diphtérique pour en augmenter le pouvoir pathogène, mais sur le terrain qui est modifié et rendu plus apte à la végétation du bacille diphtérique.

2° Nous ne voulons pas insister sur l'importance de la précocité de la sérothérapie. Remarquons seulement que deux observations XXXVI et LXIII concernent des angines graves. Le pouvoir pathogène essentiel des germes est peu élevé. Seul un cc. d'émulsion tue un cobaye en vingt-quatre heures pour le premier malade, en deux jours et demi pour le second. Ces enfants ont été traités très tardivement, au bout de huit jours au moins.

3° *Le terrain* est le troisième facteur important.

Nous pouvons mesurer l'état d'immunité des sujets.

On conçoit aisément que deux sujets dont l'un possède une immunité de $1/30^e$ d'unité antitoxique par centimètre cube de sérum environ et dont l'autre ne possède aucune immunité ou moins de $1/100^e$, puissent être contaminés par un même germe. La gravité de la maladie sera différente.

D'autres facteurs peuvent intervenir, tels la résistance au mal que chaque sujet présente et l'état des muqueuses.

Mais les trois facteurs que nous venons d'étudier, pouvoir pathogène du germe, précocité de la sérothérapie et terrain sont les plus importants. En faisant varier ces trois facteurs que nous pouvons mesurer exactement, nous pouvons rendre compte de toutes les formes cliniques. Le terrain joue un rôle important dans la gravité, l'éclosion d'une diphtérie chez un sujet ; on conçoit que le terrain puisse jouer un rôle aussi important dans l'éclosion ou l'atténuation d'une épidémie.

ÉTUDE DES GERMES RECUEILLIS CHEZ LES PORTEURS DE GERMES SAINS

Chez les porteurs de germes sains, on peut recueillir des bacilles diphtériques ou des bacilles diphtérimorphes. Sans l'étude du pouvoir pathogène, la discrimination est souvent impossible.

Nous avons inscrit dans ce tableau VII le nombre de souches diphtériques et diphtérimorphes prélevées dans chaque milieu.

TABLEAU VII

	Bacilles diphtériques	Bacilles diphtérimorphes
Hôpital Trousseau	11	10
Hôpital Beaujon.....	1	9
Clinique Baudelocque.....	2	3
Clientèle aisée de Paris.....		2
Hôpital militaire du Val-de-Grâce..	1	2
Ecole d'application de Fontainebleau.	3	2
Provins	1	
Saint-Etienne.....	7	2
Roc des Fiz.....	1	
Amiens.....		3
Lille		4

Au cours d'une angine cliniquement diphtérique, on prélève toujours un bacille diphtérique pathogène. Mais, chez un porteur de germes sain, il n'en est pas de même. Seule, l'étude du pouvoir pathogène des germes nous a permis de faire une discrimination.

Le tableau suivant VIII indique la valeur du pouvoir pathogène de chaque germe. Il est exceptionnellement très élevé. En règle générale, il est faible.

Seppili développe une ingénieuse hypothèse. Le bacille diphtérique passe par deux phases : une phase parasitaire « lisse — S » et une phase autonome « rugueuse — R ». Il écrit : « La phase « R » des bactéries parasitaires facultatives se manifeste spontanément dans la nature toutes les fois que diminue pour le germe la possibilité d'expliquer son attitude parasitaire, normale et spécifique, soit en conséquence d'une défense immunitaire du sujet, qui possède le germe, soit que dans l'ambiance extérieure la matière nutritive nécessaire à la vie parasitaire vienne à manquer ». Aussi Seppili conseille de distinguer les porteurs de germes malades et convalescents disséminateurs de germes à la phase « R » d'une importance épidémiologique bien moindre eu égard à la contagion directe, et peut-être pas du tout dangereux comme producteurs d'un « vaccin vivant atténué ».

Nos expériences ne nous ont pas montré cette transformation. Nous avons vu qu'un germe diphtérique conservait chez un porteur de germes convalescent ou sain les mêmes propriétés biologiques.

TABLEAU VIII. — PORTEURS DE GERMES SAINS

Numéro de l'observation	Nom et âge	Pouvoir pathogène des germes prélevés dans la gorge	Pouvoir pathogène des germes prélevés dans les fosses nasales	Observations
a) Hôpital Trousseau				
III	Mig... Odette, 8 ans	+ + +	+ +	
XXIV	All... Andrée, 6 ans	+ + +	+ + +	Vaccinée Schick = 0
CXC	Que...	+ +	+ +	
CLX	Hil... Alice, 5 ans $\frac{1}{2}$	+ +	0	
CXXIX	Rob... Léon, 3 ans $\frac{1}{2}$	+ +	+ +	
CLXVI	Cla...	+		
LI	Leb..., 2 ans $\frac{1}{2}$		+	
CLXXVI	Ric... Jacqueline, 11 ans $\frac{1}{2}$	+		Vaccinée
CLXXIX	Jabo... Paul, 3 ans	+		Vacciné Schick = 0
CLXXVIII	Pik... Bar, 2 mois	+		
CLXX	Kro... Georges, 8 ans	+		
b) Hôpital Beaujon				
XXX	Bon... Jacques, 18 mois		+	
c) Clinique d'accouchement Baudelocque				
XXXV	Guy..., 1 mois		+ + +	
XXXIV	Man..., 1 mois		+ +	
XXXI	Cor..., 1 mois		+	

TABLEAU VIII. — PORTEURS DE GERMES SAINS (suite)

Numéro de l'observation	Nom et âge	Pouvoir pathogène des germes prélevés dans la gorge	Pouvoir pathogène des germes prélevés dans les fosses nasales	Observations
d) Hôpital militaire du Val-de-Grâce				
LIX	Bre... Robert	+ +		
e) Ecole d'application militaire de Province				
LXII	Coi...	+ +		
LX	Bli...	+ +		
VII	The...	+		
f) Provins				
CXXX	Mor...	+ +		
g) Saint-Etienne				
LXIX	Jac... Raymond, 5 ans	+ +		
LXIV	Bou... Jean, 5 ans	+ +		
CXXXIV	Ver... Suzanne, 13 ans	+ +		
CXXXI	Man... Rosette, 7 ans	+		
CXXXII	Vig... Josette, 5 ans	+		
CXXXIII	Riv... 2 ans	+		
CXXXV	Pin... Marius, 8 ans	+		
h) Sanatorium du Roc des Fiz (Haute-Savoie)				
CXLII	Vis..., 7 ans	+		

Mais chez les porteurs de germes sains, le bacille diphtérique possède, en général, un pouvoir pathogène essentiel moins élevé que chez les sujets atteints d'angine diphtérique.

On peut se demander si ces germes ne possèdent pas un pouvoir pathogène trop peu élevé pour déterminer une angine diphtérique. Peut-être provoquent-ils une maladie si légère, qu'elle passe inaperçue. Ils développent vraisemblablement une immunité spontanée occulte qui rendra ces sujets immuns.

BACILLES DIPHTÉRIQUES CHEZ DES SUJETS VACCINÉS

Nous avons recueilli vingt-quatre fois des germes diphtérimorphes chez des sujets vaccinés par l'anatoxine.

D'après cet aspect, on avait considéré comme diphtériques 3 cas d'angines érythémateuses et une angine avec un petit dépôt blanchâtre sur une amygdale. Mais l'étude biologique du germe a montré qu'il s'agissait de bacilles diphtérimorphes non pathogènes. La clinique et le laboratoire sont donc d'accord pour écarter le diagnostic de diphtérie.

Chez 3 enfants vaccinés, porteurs de germes sains, nous avons isolé des germes pathogènes ; une fois, le germe était doué d'un pouvoir hautement pathogène.

Cinq sujets étaient incorrectement vaccinés.

Deux étaient en cours de vaccination : cinq et vingt-sept jours après la deuxième injection.

Chez les trois autres, les délais entre les injections n'avaient pas été respectés. Ainsi Mor... Simone, 7 ans,

qui a fait une angine maligne hypertoxique rapidement mortelle, avait été vaccinée le 25 mai, le 4 et le 11 juin. Les injections n'ont été séparées que de dix et six jours : délai nettement insuffisant.

Nous n'avons donc observé que 12 cas d'angines diphtériques chez des sujets vaccinés par l'anatoxine.

Deux ont présenté une angine grave; les autres, des manifestations moins sévères. Aucun de ces enfants n'est décédé.

Ces enfants ont reçu des doses d'anatoxine que l'on considérerait comme suffisantes à l'époque où ils ont été vaccinés. Aucun n'avait reçu 60 unités anatoxiques. L'anatoxine actuellement utilisée, plus riche en unités anatoxiques, contient 20 unités anatoxiques par centimètre cube. On sait qu'il faut injecter un cc., puis deux cc., trois semaines après : soit 60 unités anatoxiques. Aucun de ces enfants n'avait reçu cette dose.

TABLEAU IX. — SUJETS VACCINÉS, PORTEURS DE GERMES SAINS

Numéro de l'observation	Nom et Age	Réaction de Schick	Pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans la gorge	Pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans le nez
XXIV	All... Andrée, 6 ans	0	+	+
CLXXVI	Ric... Jacqueline, 11 ans $\frac{1}{2}$		+	+
CLXXIX	Jab... Paul, 3 ans	0	+	

TABLEAU X

Numéro de l'observation	Nom et âge	Date de la vaccination	Réac- tion de Schick	Dosage de l'antitoxine dans le sérum	Pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans		Observations cliniques
					la gorge	le nez	
a) Cas où le bacille diphtérique n'est pas en cause							
II	Agu... Mi- cheline, 4 ans	23 fév. 1932 15 mars 5 avril	0		0		
CXXXVI	Jol... Gisèle, 4 ans			Entre 1/10 ^e et 1/30 ^e			
X	Fer... Marie, 10 ans	3 injections: 25 unités anatoxiques en 1929			0		
	Had... Ro- ger, 23 ans	Régiment vacciné			0		
b) Angines diphtériques survenues au cours de la vaccination							
XX	Mab... Yvne, 4 ans	1 ^{re} injection 8 janvier. 2 ^e injection 27 janvier	0		+ + +		Angine bé- nigne, le 8 janv. 1933 2 ^e angine bénigne le 23 fév. 1933
XXIII	All... Lu- cien, 2 ans 1/2	1 ^{re} injection 2 ^e injection 8 mars 1933			+ + +	+ - +	Angine moyenne le 13 mars 1933
c) Angines diphtériques survenues chez des sujets incorrectement vaccinés							
LXXI	Mor... Si- mone, 7 ans	25 mai 4 juin 11 juin			+ + +	0	Angine ma- ligne. En- trée le 2 ^e j. le 6 nov., Mort le 9 novembre

TABLEAU X (suite)

Numéro de l'observation	Nom et âge	Date de la vaccination	Réac- tion de Schick	Dosage de l'antitoxine dans le sérum	Pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans		Observations cliniques
					la gorge	le nez	
CXIII	Fry... Mar- cel, 11 ans $\frac{1}{2}$	2 injections en 1932				+ +	Angine bé- nigne, le 16 nov.
XXV	Fev... Mar- cel, 11 ans $\frac{1}{2}$	11 juin 1929 25 juin 1929 9 juill. 1929			+ +		Angine bé- nigne, le 14 mars
d) Angines diphtériques survenues chez des sujets correctement vaccinés (ou plus exactement qui ont reçu des doses d'anatoxine considérées comme suffisantes à l'époque. Ces doses n'atteignent pas les 60 unités anatoxiques que l'on injecte actuellement en deux injections).							
a) Hôpital Trousseau							
LXXXVIII	Mull... An- dré, 9 ans	7 nov. 1929 28 nov. 1929 12 déc. 1929	+	Aucune an- titoxine apprécia- ble dans le sérum	+ +		Angine gra- ve le 21 av.
			21 mai 0	3 juin > 1/10 19 juin > 1/10			
XLIX	Car... Jo- seph, 10 ans	26 nov. 1928 10 déc. 1928 7 janv. 1929	0		+ +	+	Angine bé- nigne, le 11 mai
CLXXXVI	Duc..., 7 ans				+ +		
XCVII	Azm... Jean- ne, 9 ans	1929			+ +	0	Angine bé- nigne, le 18 juillet
LII	Chr... Hé- lène, 3 ans	10 janv. 1933 20 janv. 1933 7 mars 1933	0	1/30	+ +	0	Angine moyenne, le 4 juillet
CLXIV	Bou... René, 11 ans $\frac{1}{2}$				+	0	Angine bénigne

TABLEAU X (suite)

Numéro de l'observation	Nom et âge	Date de la vaccination	Réac- tion de Schick	Dosage de l'antitoxine dans le sérum	Pouvoir pathogène essentiel des germes recueillis dans		Observations cliniques
					la gorge	le nez	
XCII	Que... An- dré, 14 ans	18 oct. 1929 8 nov. 1929 22 nov. 1929			Germes non iso- lé	0	Angine gra- ve le 23 juin
b) Clientèle aisée							
C	Sau... Pierre, 8 ans	3 injections 1 2, 1 cc, 1 cc. 1 2			+	+	Angine moyenne fausse mem- brane très étendue le 19 mars
c) Sologne							
XCIX	Vie... Ray- mond, 1 an	3 injections 8 mois au- paravant			+	+	Coryza et ang. diph- térique bé- nigne
d) Saint-Etienne							
CXXI	Fau... Hu- guette, 10 ans	35 unités anatoxiques 4 injections			+	:	
CCCCVIII	Gea... Pierre, 10 ans	3 injections 25 unités anatoxiques			+	+	
CXXVII	Fou... Char- les, 7 ans	Octob. 1931 50 unités anatoxiques 3 injections			+		

COMPARAISON DU POUVOIR PATHOGÈNE DES SOUCHES SUIVANT L'ÉPOQUE ET LE LIEU OU ELLES ONT ÉTÉ RECUEILLIES

Notre étude a été poursuivie pendant quinze mois dans les milieux les plus divers et dans différentes régions.

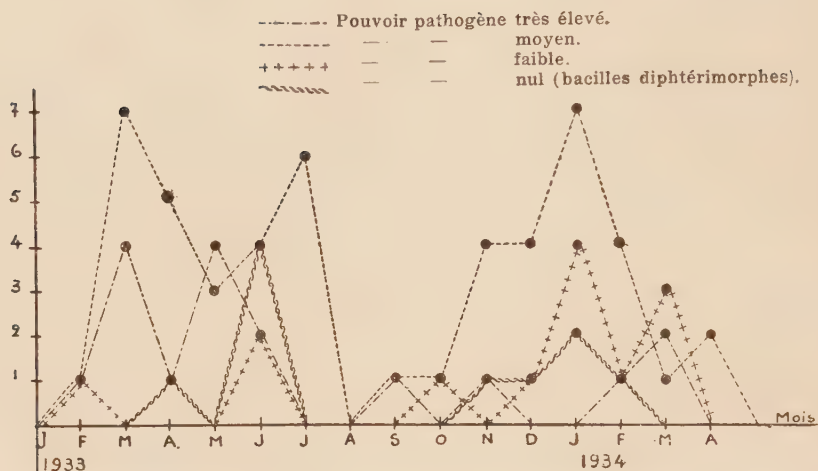
Nous avons comparé les germes recueillis chaque mois dans les différents milieux.

Le tableau XI représente les souches prélevées dans un grand hôpital d'enfants de Paris — l'hôpital Trousseau — dans les services de notre Maître M. E. Lesné, puis dans celui de M. Paiseau.

Les souches possédant un pouvoir pathogène moyen sont les plus nombreuses.

Il y a une recrudescence du nombre des souches possédant un pouvoir pathogène très élevé en mars 1933 (4 souches sur 11) et en mai 1933 (4 souches sur 7). Une nouvelle recrudescence s'est produite en mars 1934 (2 souches sur 6).

TABLEAU XI. — Hôpital Trousseau.



Les souches possédant un pouvoir pathogène moyen sont les plus nombreuses.

Recrudescence du nombre des souches possédant un pouvoir pathogène très élevé en mars et en mai 1933 et en mars 1934.

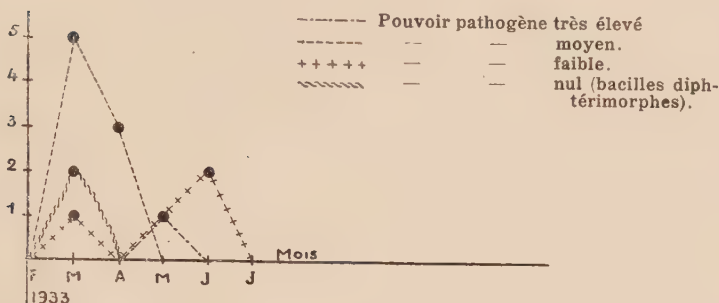
Les souches possédant un pouvoir pathogène très élevé semblent exclure les souches possédant un pouvoir pathogène faible.

Les souches possédant un pouvoir pathogène très élevé semblent exclure les souches possédant un pouvoir pathogène faible.

Le tableau XII représente les souches prélevées chez des militaires de la région parisienne.

A l'hôpital militaire du Val-de-Grâce, les souches possédant un pouvoir pathogène moyen sont les plus nombreuses. Une seule possède un pouvoir pathogène très élevé.

TABEAU XII. — Hôpital militaire du Val-de-Grâce.



Une seule souche présente un pouvoir pathogène très élevé.

Des six souches recueillies chez des officiers suivant les cours d'une école d'application, une seule possédait un pouvoir pathogène très élevé, trois un faible pouvoir pathogène. Les deux dernières possédaient un pouvoir pathogène nul.

Le tableau XIII représente les souches recueillies à Saint-Etienne.

Les souches possédant un pouvoir pathogène moyen sont les plus nombreuses.

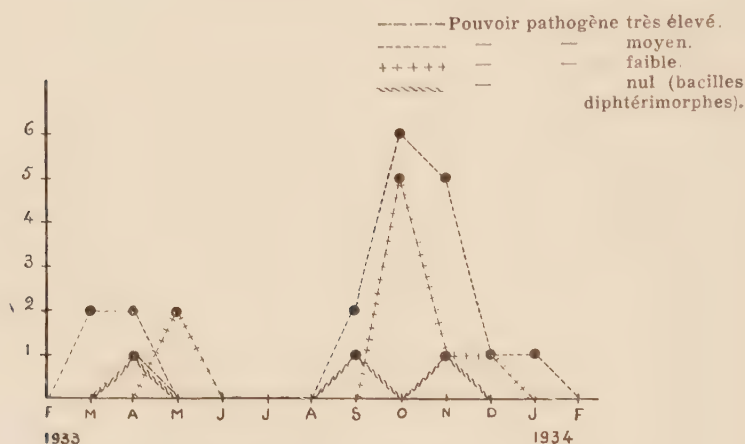
Une seule souche, recueillie en avril 1933, possède un pouvoir pathogène très élevé.

Dans les autres régions, nous avons recueilli trop peu de souches pour que nous puissions faire une étude comparative.

Dans la clientèle aisée de Paris, sur 7 souches étudiées en 1933, 5 étaient pathogènes, 1 seule recueillie en mars possédait un pouvoir pathogène très élevé.

Les 4 autres, prélevées en février-mars, mai et novembre, possèdent un pouvoir pathogène moyen.

TABLEAU XIII. — Saint-Etienne



Une seule souche présente un pouvoir pathogène très élevé.

A Lille, sur 9 souches recueillies pendant le mois de février, 5 sont pathogènes. Trois ont un pouvoir pathogène très élevé, deux un pouvoir pathogène moyen.

Les trois souches prélevées à Amiens n'étaient pas pathogènes.

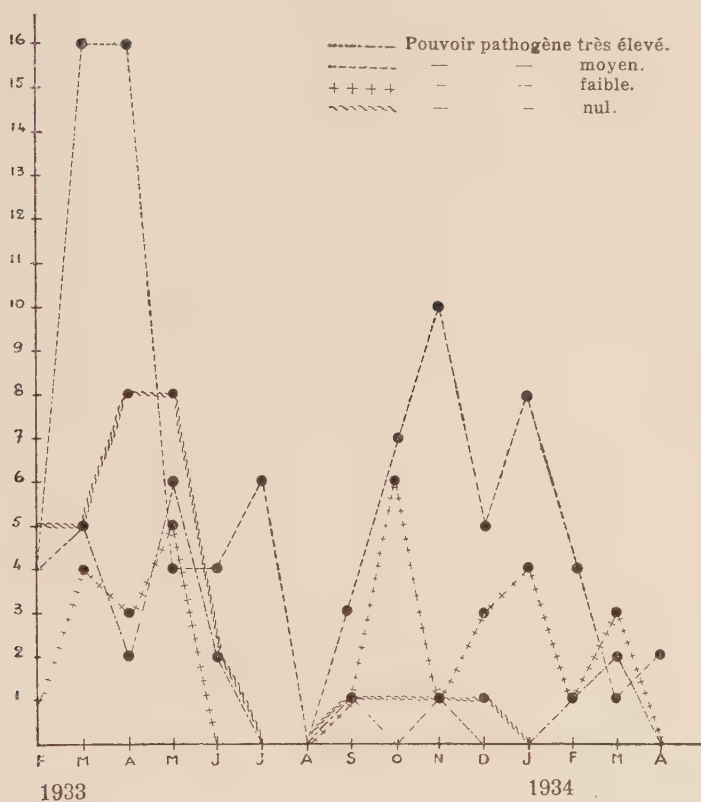
Le germe prélevé chez un ancien porteur de germes, à Valenciennes, était peu pathogène.

En Sologne, deux souches étudiées possédaient un pouvoir pathogène faible.

Sur le tableau XIV nous avons rassemblé toutes les souches que nous avons étudiées.

Les bacilles diphtériques doués d'un pouvoir pathogène moyen sont les plus nombreux.

TABLEAU XIV. — Comparaison du pouvoir pathogène de toutes nos souches suivant l'époque où elles ont été recueillies.



La fréquence avec laquelle on rencontre des souches à pouvoir pathogène essentiel élevé est variable suivant les saisons : cette fréquence est plus grande en hiver. Le lien entre le pouvoir pathogène essen-

tiel des souches et le caractère de l'épidémie n'est pas non plus sans intérêt. Il faudrait d'autres observations pour appuyer les nôtres ; notre étude n'a été poursuivie que pendant quinze mois. Il nous a paru cependant utile de rapporter ces faits, car ils pourront servir de comparaison avec des recherches ultérieures.

MM. Robert Debré, G. Ramon et P.-L. Thiroloix avaient déjà fait des constatations semblables. Elles viennent à l'appui d'une récente remarque de M. E. Roux, qui refuse de considérer comme valable une comparaison statistique entre les diphtéries d'hiver et du début du printemps d'une part, et celle de la fin du printemps et de l'été d'autre part.

LE GÉNIE ÉPIDÉMIQUE

Les conditions nécessaires à l'éclosion et à l'atténuation d'une épidémie sont multiples.

Les facilités de contact permettent à la maladie de frapper en un temps très court un grand nombre d'individus.

L'immunité de certains sujets limite sa progression. Beaucoup ont acquis, avec l'âge, une immunité spontanée. D'autres ont acquis cette immunité pour peu de temps, après une injection de sérum, ou définitivement après une vaccination correcte.

Cette immunité ne suffit d'ailleurs pas toujours. Une de nos malades (obs. LII) a été vaccinée par l'anatoxine. La réaction de Schick est négative. La teneur en antitoxine diphtérique de son sérum sanguin est de $1/30^e$. Ce taux est en général suffisant pour empêcher l'apparition d'une angine diphtérique. Cette enfant Chr... Hélène, âgée de 3 ans, dont l'immunité est à la limite, a fait une angine diphtérique

commune sévère. Le germe était doué d'un pouvoir pathogène moyen.

Des conditions de terrain local interviennent également. On connaît l'importance d'une lésion, même minime, des téguments ou des muqueuses. Chez un de nos petits malades, une fausse membrane diphtérique s'est développée sur une ulcération linguale consécutive à une morsure de la langue au cours d'une crise convulsive. Aucune fausse membrane n'est apparue dans le cavum. Il n'y a pas eu de coryza. Sans cette lésion locale, l'enfant aurait peut être hébergé, sans aucun dommage, un bacille pathogène. Un état particulier des muqueuses du cavum a empêché le développement du germe au lieu d'élection. C'est cet état particulier des muqueuses qui explique l'extrême rareté des angines diphtériques chez le nourrisson, alors que des adénoïdites, des coryzas diphtériques peuvent s'observer dès les premiers mois de la vie.

On a fait jouer un très grand rôle au germe, parlant des atténuations puis des exaltations de virulence. Nos expériences infirment cette hypothèse. Le bacille diphtérique conserve les mêmes propriétés biologiques pendant l'évolution de la maladie et pendant la convalescence. Il conserve les mêmes propriétés, tant qu'il persiste, chez un porteur de germes.

Des circonstances extérieures peuvent modifier complètement l'action des microbes. Depuis une trentaine d'années, Trillat poursuit des recherches,

très intéressantes sur les diverses influences cosmiques, telluriques et climatiques.

Les perturbations météorologiques conditionnent l'apparition de certaines épidémies. Le professeur Georges Mouriquand a montré que des variations météorologiques importantes peuvent déterminer des répercussions médicales que certains ont appelées *météorotropes*. Th. Madsen insiste sur le rythme saisonnier des maladies infectieuses. On a voulu opposer les maladies *météorotropes* aux maladies saisonnières. Mais P. Woringer écrit judicieusement : « L'expérience montre que beaucoup d'affections subissent en même temps l'influence des saisons et celle des bouleversements météoriques. » Le bacille diphtérique ne semble pas subir ces influences puisqu'il conserve *in vivo* et *in vitro* ses mêmes qualités. Les perturbations extérieures doivent influencer sur la dissémination des germes et sur la réceptivité des sujets. Elles facilitent ainsi la diffusion de la maladie. Moro de Heidelberg estime qu'il se produit chez l'homme au printemps un bouleversement de toute la vie végétative, une « crise hormonale printanière ». Moro a appelé cette phase de déséquilibre le « printemps biologique » qui se placerait chronologiquement, avant le printemps du calendrier et tomberait, dans nos régions, à la fin de l'hiver.

Dans ses leçons, Charles Nicolle insiste sur les multiples conditions nécessaires à l'éclosion d'une épidémie. « Tout donc, dans la diffusion des épidémies, comme dans tout phénomène biologique natu-

rel est affaire de circonstances. » Revenant sur cette idée, il écrit : « Il ne faut pas oublier que la nature n'agit pas d'après un programme préconçu et que ses plus belles découvertes (les grandes épidémies pourraient passer pour son chef-d'œuvre) ne sont qu'effet de hasards qui se reproduisent. »

Nous nous sommes limité à rechercher si une modification des propriétés biologiques des bacilles diphtériques se produisait au cours ou au décours de la maladie ou chez les porteurs de germes. Nous n'avons observé aucune modification appréciable. Nos expériences ne nous permettent pas de faire jouer un rôle aux exaltations et aux atténuations du pouvoir pathogène des bacilles diphtériques dans le développement d'une épidémie.

CONCLUSIONS

I. — L'aspect morphologique d'un bacille diphtérique ne permet pas de juger de sa qualité pathogène.

Nous avons isolé deux fois, au cours d'angines malignes hypertoxiques rapidement mortelles, des bacilles courts. Ceux-ci peuvent donc posséder un pouvoir hautement pathogène. Il n'existe par suite aucun lien entre le pouvoir pathogène d'un bacille diphtérique et sa morphologie.

Cette notion est d'autant plus importante à retenir que les bacilles diphtériques courts et les faux bacilles diphtériques sont plus facilement confondus les uns avec les autres.

II. — Au cours d'une angine cliniquement diphtérique, on isole toujours un germe diphtérique pathogène pour le cobaye. Le vrai bacille diphtérique est et demeure pathogène pour l'homme réceptif et pour le cobaye.

Des bacilles diphtérimorphes, longs, moyens ou courts, non pathogènes, n'ont été isolés que chez

les porteurs de germes et exceptionnellement au cours d'angines cliniquement non diphtériques.

C'est chez les porteurs de germes sains et convalescents que la distinction entre un vrai et un faux bacille diphtérique peut être délicate. Les bacilles diphtérimorphes non pathogènes pour le cobaye sont de faux bacilles diphtériques, quelles que soient par ailleurs leurs qualités et leur morphologie.

Pour séparer un bacille diphtérique d'un faux bacille diphtérique, il n'est donc, à l'heure actuelle, qu'une seule méthode : l'étude du pouvoir pathogène.

III. — Dans deux cas, nous avons eu des difficultés à mettre en évidence le bacille de Loeffler. Dans ces deux cas, une paralysie du voile du palais est survenue le dixième jour. Le résultat de l'ensemencement a été négatif. Il s'agissait cependant d'angines et de paralysies diphtériques dont nous n'avons pu faire la preuve bactériologique qu'ultérieurement.

La seule constatation d'une fausse membrane commande la sérothérapie.

L'absence de preuve bactériologique ne suffit pas à éliminer l'étiologie diphtérique d'une angine à fausses membranes, ni l'étiologie diphtérique d'une paralysie post-angineuse du voile du palais.

IV. — Par contre, l'étude du pouvoir pathogène du germe nous a permis de reconnaître une diphtérie linguale chez un enfant de 3 ans et une diphtérie trachéo-bronchique chez un nourrisson de 3 mois.

V. — Comme de très nombreux germes, le bacille diphtérique peut présenter *in vitro* des modifications morphologiques. Elles dépendent des conditions qui l'entourent. Si les formes involutives ne sont pas repiquées trop tardivement, on voit réapparaître les formes initiales.

Ces variations morphologiques ne correspondent pas à des variations des propriétés biologiques des germes. Le pouvoir pathogène essentiel reste toujours le même. Un bacille capable de produire *in vitro* une toxine active ne perd pas cette propriété.

VI. — Le bacille diphtérique, tant qu'il persiste dans le cavum ou les fosses nasales d'un convalescent ou d'un porteur de germes sain, peut présenter des modifications morphologiques. Présente-t-il des modifications de son pouvoir pathogène ? Nous avons étudié quarante-huit souches pendant un délai variant de cinq jours à six mois. Nos expériences ont été répétées jusqu'à neuf et dix fois pour une même souche. Trente-neuf souches n'ont présenté aucune modification de leur pouvoir pathogène. Neuf ont présenté des variations légères. Il ne s'agit pas d'une modification réelle du pouvoir pathogène. Les variabilités des conditions d'expérience empêchent, en biologie, d'obtenir des résultats rigoureusement identiques.

Le bacille diphtérique conserve donc son même pouvoir pathogène, sans exaltation et sans diminution, tant qu'il persiste dans l'organisme d'un convalescent ou d'un porteur de germes sain.

VII. — Au cours de la convalescence, un bacille diphtérique pathogène peut être remplacé par un bacille diphtérimorphe, c'est à-dire non pathogène. Il ne s'agit pas d'une disparition du pouvoir pathogène du germe; il ne s'agit pas d'une mutation. Un bacille diphtérique est remplacé par un autre bacille diphtérimorphe. Rien n'unit ces deux germes.

VIII. — Nos nombreuses expériences pour étudier le pouvoir pathogène d'un germe *in vitro* et *in vivo* ont toujours donné le même résultat. Il est impossible d'admettre que, par un heureux hasard, nous ayons toujours prélevé la même souche. Un sujet est contaminé par un seul et même germe diphtérique. Il persiste tant que le sujet reste porteur de germes.

IX. — L'étude de l'aptitude toxigène de quelques-unes de nos souches diphtériques a donné les résultats suivants :

Un bacille diphtérique pathogène possède toujours une aptitude toxigène.

Un bacille diphtérimorphe non pathogène ne possède aucune aptitude toxigène.

Un bacille diphtérique conserve, tant qu'il persiste dans l'organisme d'un convalescent ou d'un porteur de germes, la même aptitude toxigène.

Au cours de la convalescence, un bacille diphtérique pathogène et toxigène peut être remplacé par un bacille diphtérimorphe non pathogène et non toxigène. Le germe n'a pas perdu ses propriétés. Un

bacille diphtérique a été remplacé par un autre bacille diphtérimorphe.

X. — La gravité de chaque cas de diphtérie dépend pour une très grande part de la valeur pathogène du germe recueilli.

La précocité de la sérothérapie et le degré d'immunité du sujet importent également pour la gravité de la maladie.

En général, chez un porteur de germes sain, on ne décèle qu'un bacille doué d'un pouvoir pathogène faible. C'est ce qui permet sans doute l'immunisation latente occulte spontanée.

XI. — Les conditions nécessaires à l'éclosion ou à l'atténuation d'une épidémie sont multiples : les facilités de contact, l'immunité, l'état local des muqueuses. Nos expériences ne nous permettent pas de faire jouer un rôle aux exaltations et aux atténuations du pouvoir pathogène d'un germe.

Vu et permis d'imprimer :
le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

Vu : le Président de la thèse,
ROBERT DEBRÉ.

Vu : le Doyen,
R OUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie est trop importante pour pouvoir être énumérée ici. Nous avons dû nous limiter à celle de ces dernières années (depuis 1930). On trouvera, à l'index de ces travaux, maintes références d'intéressantes recherches antérieures.

On ne manquera pas de se reporter d'abord aux célèbres mémoires de E. Roux et A. Yersin, puis à la monographie anglaise : *Diphtheria, its bacteriology, pathology and immunology* par Andrewes, Bulloch, Douglas, Dreyer, Fildes, Ledingham et Wolf. London, His Majesty's Stationnery Office, 1923.

ADVIER. — La diphtérie à Dakar en avril 1932 (*Soc. de Pathol. exotique*, 5 avril 1933).

Annales de Médecine. Numéro spécial publié sous la direction de MM. Robert Debré et G. Ramon, consacré à la diphtérie, t. XXIX, n° 5, mai 1931.

J. S. ANDERSON. — Trend of diphtheria (*Pub. Health*, t. XLV, p. 198, avril 1932).

J. S. ANDERSON, K. E. COPPER, F. C. HAPPOLD et J. W. Mc. LEVEL. — Fréquence des types « gravis, mitis et intermédiaire » du bacille diphtérique, et la corrélation

avec la sévérité clinique d'une série de 500 cas à Leeds (*Journ. of Path. and Bact.*, janv. 1933, t. XXXVI, p. 169).

P.-F. ARMAND-DELILLE. — Influence du climat sur les conditions pathologiques de l'enfance (*Rapport présenté au VIII^e Congrès de l'association française de pédiatrie*. Paris, juillet 1934).

J. P. BIJL. — L'apparition des épidémies et leur disparition (*Nederl. Tijdschr. Gemesk.*, 1933, p. 35).

Joh. von BOKAY. — Sur la recrudescence actuelle de la diphtérie (*Annales de Médecine*, mai 1931, p. 451).

BOUSFIELD. — Les épidémies de diphtérie (*The Lancet*, n° 2, 1930, p. 633).

BRÜNING. — Influence des saisons pauvres en soleil sur la peau et les muqueuses chez les enfants (*Deutsche Mediz. Wochens.*, n° 49, décembre 1931).

Etienne BUDAI. — Contribution à l'étude cosmique des épidémies (*Revue de pathologie comparée et d'hygiène générale*, 1933, p. 785).

S. BURGERS. — Drohen gefahren von der diphteria (*Deutsche Med. Wochenschr.*, t. LVII, janvier 1931).

CAMESCASSE. — La lourde aggravation de la diphtérie urbaine tient-elle vraiment à l'exaspération de la virulence du bacille de Klebs Loeffler ? (*Concours médical*, 28 septembre 1933).

CARTER. — Analyse de 510 souches de bacilles diphtériques (*Journal of Hygiene*, t. XXXIII, n° 4, novembre 1933, p. 542).

E. CASSOUTE. — La diphtérie à Marseille de 1920 à 1930 (*La Pédiatrie*, novembre 1931).

— La diphtérie à Marseille de 1920 à 1930 (*Marseille médical*, n° 25, 5 sept. 1931, 68^e année).

CLAUBERG et MARKUSE. — Quelques résultats de l'étude de la virulence des bacilles diphtériques. XIV^e Congrès

de la Société allemande de microbiologie de Heidelberg, séances du 28 et du 30 mai 1931 (*Zol. für Bakt. I. Orig.*, t. CXXII, 1931, p. 183).

K. W. CLAUBERG. — L'étude des types bactériologiques peut-elle nous expliquer les variations symptomatiques observées au cours de la diphtérie (*Klin. Wochen.* Berlin, t. XII, n° 25, 24 juin 1933, p. 969).

Comité permanent de l'Office international d'hygiène publique, session d'octobre 1933.

A. COURTOIS. — Le traitement des nourrissons porteurs de germes diphtériques par le novar et la gonacrine. Thèse de Paris, 1930.

Ovide DELATTRE. — Réaction de Schick et porteurs de germes chez le vieillard. Les réactions protéiniques. Thèse de Lille, 1930-1931.

Deutsche Medizinische Wochenschrift, 8 décembre 1933. Plusieurs articles sont consacrés à la recrudescence des maladies qui s'observe en hiver et au printemps.

DIJKSTRA. — Diagnostic bactériologique de la diphtérie (*Nederl. tijdschr. genesk.*, n° 3, 16 janvier 1932, p. 245).

Ch. DOPTER et COLLIGNON. — Physionomie générale de la diphtérie dans l'armée depuis la guerre (*Annales de Médecine*, mai 1931, p. 496).

Sheldon F. DUDLEY. — Infection latente avec le corynebacterium diphtérique et ses rapports avec les expériences sur les bactéries et la réaction de Schick (*Journ. of Hygiene*, t. XXXII, avril 1932, p. 193).

A. FOA. — Contributo allo studio clinico e statistico della difterite nel primo anno di vita (*Latante*, t. III, p. 467, 476, octobre 1932).

J. GRAHAM FORBES. — La diphtérie dans le passé et le présent. Son étiologie, sa distribution, sa transmission et sa prévention. Londres, 1932.

— The progress of diphteria prevalence and its control by immunization in recent years (*Bulletin of hygiene*,

vol. XII, n^{os} 11 et 12, novembre et décembre 1932, p. 669-691 et 737-753).

- B. FEIERABEND et O. SCHUBERT. — Recherches effectuées sur des souches de bacilles de diphtérie maligne (Travaux de l'Institut d'Hygiène publique de l'Etat Tchécoslovaque, t. I, n^o 2, avril 1930).
- W. VON FREY et F. THOEDENES. — Die diphtericer-Krankungen in Köhn, 1925-1930 (*Monatschr. Kinderh.*, t. 49, p. 33-45, 1931).
- U. FRIEDEMANN. — L'infection latente dans la diphtérie (*Annales de Médecine*, mai 1931, p. 509).
- H. GOLDIE. — Influence des substances cellulaires sur les caractères du bacille diphtérique (*C. R. Soc. Biol.*, t. CX, 23 juillet 1932, p. 1207).
- L'influence des produits streptococciques sur les caractères du bacille diphtérique (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXI, n^o 38, 1932).
- Recherches sur l'effet de la substance endocellulaire du bacille diphtérique (*C. R. Soc. Biol.*, t. CXIV, 21 octobre 1933, p. 446).
- E. GORTER. — Sur l'épidémiologie de la diphtérie. A propos du rôle des porteurs de germes et des infections larvées (*Annales de Médecine*, mai 1931, p. 530).
- E. GRASSET, et G. GRASSET. — Des rapports biologiques et épidémiologiques entre les formes bacillaires et mycosiques du corynebacterium diphtérique (*Compte rendu Soc. de Biol.*, t. CIII, 1930, p. 1075).
- H. GRENET. — Leçons sur la diphtérie. Conférences cliniques de médecine infantile (2^e série). Vigot, frères, éditeurs. Paris, 1933.
- Article Diphtérie in *Traité de Médecine des enfants* de Nobécourt et Babonneix, t. II. Masson et C^{ie}, éditeurs. Paris, 1933.
- M. GUNDEL. — Influence of seasons, particularly cold weather on appearance of epidemics of diphtheria (*Zeitsch.*

- für Hyg. und Infektionskr.*, t. 109, p. 295-304, 1928).
- J. B. HANCE, T. H. TRIVEDI et H. M. CHAYA. — Short account of recent outbreak of diphtheria at Rajkot, with special reference to carrier problem (*Indian Med. Gaz.*, t. LXVII, p. 552-553, octobre 1932).
- V. K. HARVEY. — Epidemiology of diphtheria (*Journal Indiana medical*, t. XXIII, p. 578-580, décembre 1930).
- HAYMANN. — Réponse à la question d'un lecteur (action pathogène des bacilles diphtériques sur la muqueuse de l'oreille moyenne) (*Munch. Med. Woch.*, t. LXXX, 28 juillet 1933, p. 1188).
- Gertrud HEISSEN. — Le problème de la diphtérie maligne. II. Recherches sur la virulence des bacilles diphtériques de différentes origines (*Zeitsch. für Kinder.*, t. LII, 1932, p. 372).
- H. HERZUM. — Beobachtungen bei den letzfährigen Aussiger Diphtherieepidemien (*Med. Klin.*, n° 28, 25 nov. 1932, p. 1672 à 1687).
- M^{me} H. HIRSZFELD et le Pr. H. HIRSZFELD. — A propos de la réaction de Schick. La base constitutionnelle des réactions cutanées (*Annales de Médecine*, mai 1931, p. 535).
- M. J. HOLMES. — Notes sur l'application pratique du contrôle de la diphtérie (*M. J. Australia*, 1933, t. II, p. 366).
- A. HÖTTINGER et E. LORENZ. — Le problème de la répartition des cas de diphtérie d'après l'âge (*Klinische Wochenschrift*, t. XI, 6 août 1932, p. 1335).
- G. ICHOK. — Etudes sur la population française (*Biologie médicale*, janvier et mars 1932, p. 5 et 105).
- Charles JAMET. — Diphtéries frustes et cachées des voies aériennes supérieures chez l'adulte sans manifestations angineuses. Thèse de Paris, 1932.
- Hubert JAUSION et Léopold DE LIMA. — Le rôle du sol hémattique dans les infections et les intoxications contin-

gentes (du biotropisme à l'intolérance) (*La Science médicale pratique*, 1^{er} juin 1933, p. 436).

Mario M. JOHNSTON et Mildred J. KEAKE. — Isolement du bacille diphtérique et des bacilles pseudodiphtériques chez les porteurs, malades et normaux (*Can. Med. ass. Journ.*, t. XXVIII, 1933, p. 471 et p. 505).

E.-O. JORDAN. — Some unsolved problems in epidemiology ; presidents address (*Proc. inst. Med. Chicago*, n° 9, 15 décembre 1932, p. 185-198).

G. JÜRGENS. — Les principes de l'épidémiologie diphtérique (*Med. Welt.*, t. VIII, 24 février 1934, p. 249).

KAHANE. — Considérations sur la diphtérie trachéobronchique. Thèse de Paris, 1933.

KISSHALT et KHRENINGER GUGGENBERG. — Pathogénie et épidémiologie de la diphtérie (*Münchener medizinische Wochenschrift*, 26 mai 1933, p. 801).

KUSCHARJEW M. — Variabilité du bacille diphtérique. L'influence des sels sur le processus de variabilité (*Zeits. f. Immun. Forsch.*, t. LXVIII, 1930, p. 210).

M. LACKI. — Epidemiology of diphtheria during last few years (*Polska Gaz. lek.*, II, 11 et 18 septembre 1932, p. 676 et 694).

LATOUR. — Etude du délai d'éviction dans la diphtérie. Thèse de Paris, 1934.

E. LESNÉ. — Comment se propage la diphtérie (*La Médecine internationale illustrée*, n° 5, mai 1930).

C. LEVADITI et F. R. SELBIE. — Variations saisonnières de la virulence du streptobacillus moniliformis chez la souris (*C. R. Soc. Biol.*, 10 janvier 1931, t. CVI, p. 25-29).

LUCIO A. GARCIA. — Epidemiologia. Inmunidad de la difteria por los bacillos Loeffler (*Arch. de los Hospitales la Soc. de Beneficencia de la Capital*. Ano 3, Julio 1929, n° 4, p. 25-45).

- Daniel LONGPRÉ et Philippe PANNETON. — La diphtérie clandestine de nos crèches. Ses localisations nasales et auriculaires. Ses relations avec le taux de la mortalité infantile (*The Canadian medical assoc. journal*, 1930, t. XXII, p. 203).
- Th. MADSEN. — L'organisme et les saisons (*Revue météorologie médicale*, n° 1, octobre 1933).
- Dino MAGGI. — Les bacilles diphtériques et pseudo diphtériques dans le nez du nourrisson (*Rivista di clin. Pediatr.*, t. XXXI, avril 1933, n° 4, p. 413).
- H. MASON LEETE et J. W. Mc. ZEOD. — La diphtérie à Hull. Son rapport avec les types bactériologiques (*The Lancet*, 18 nov. 1933, p. 1141).
- MARIES. — Considérations sur la diphtérie à Lyon du 1^{er} janvier au 1^{er} novembre 1930 d'après les observations hospitalières. Thèse de Lyon, 1930-1931.
- Louis MARTIN et L. LOISEAU. — Une observation de bacille court diphtérique authentique au cours d'une angine diphtérique (*Bulletin médical*, 1921, n° 73).
- F. MEIDINGER. — De l'influence des facteurs atmosphériques sur les maladies infectieuses. Thèse de Paris, 1932.
- J. MENTON, T. V. COPPER, F. W. DUKE et W. H. FUSSEL. — Les différents types du corynebacterium diphtheriae (*Journ. of Hyg.*, t. XXXIII, n° 3, août 1933, p. 414).
- Henri MERLAUD. — Contribution à l'étude des bacilles diphtériques et diphtérimorphes. Thèse de Paris, 1931.
- MILIAN. — Le biotropisme.
- MIRBEAU. — Etude de la diphtérie chez le nourrisson. Thèse de Paris, 1933.
- MOLINARI-ICILIO. — Recherche des porteurs de germes diphtériques sains (Travail du laboratoire de bactériologie de la province de Forli) (*Giornali di Batteriologia e Immunologia*, Turin, vol. XIII, août 1934, p. 365).
- MOLINARI L. et DUSSO R. — Recherches sur les modifications
- E. Gilbrin

successives (culture, morphologie et biologie) du bacille de Loeffler, isolé périodiquement au cours de l'infection diphtérique. Travail de l'Institut d'hygiène de l'Université de Padoue. Prof. O. Casagrandi et du service des maladies infectieuses de l'hôpital civil de Venise, Prof. C. Casinetti (*Giornali di Batteriologia e Immunologia*. Turin, vol. XIII, août 1934, p. 293).

P. MOLTENI. — Note épidémiologique sur la diphtérie dans la ville et la province de Pavie (*Pediatrics d. med. prat.*, t. VII, janvier 1932, p. 33-43).

P. E. MORHARDT. — Le rôle du froid en pathologie (*Journal médical français*, février et mars 1931).

— id. (*Presse médicale*, 27 janvier 1932).

— A propos des maladies d'hiver et de printemps (*Presse médicale*, 3 mars 1934, p. 363).

MORITA. — Les caractères morphologiques et biologiques des bacilles diphtériques (*Fukwka acta medica*, t. XXVI, n° 6, juin 1933, p. 63).

MOMMSEN. — Le problème de la diphtérie maligne (*Deutsche mediz. Wochens.*, Leipzig, n° 24, 16 juin 1933, p. 960).

Georges MOURIQUAND. — Répercussions médicales liées aux variations météorologiques (Rapport présenté au VIII^e Congrès de l'Association française de pédiatrie. Paris, juillet 1934).

MUNDEL. — Sur la valeur de la recherche bactériologique du bacille diphtérique (*Schweiz. med. wochens.*, t. LXII, n° 34, 20 août 1932, p. 769).

— Id (*Presse médicale*, n° 87, 29 octobre 1932).

P. NELIS. — De l'origine des variations saisonnières de la diphtérie (*Bulletin de la prévoyance sociale et de l'hygiène*, n° 1, avril 1933).

— Nouvelles recherches sur les variations saisonnières de la réaction de Schick (*C. R. Société Biologie*, t. CXV, 1934, p. 1178).

Charles NICOLLE. — Naissance, vie et mort des maladies infectieuses. Félix Alcan, éditeur, 1930.

— Introduction à la carrière de la médecine expérimentale. Félix Alcan, éditeur, 1932.

— Destin des maladies infectieuses. Félix Alcan, éditeur, 1933.

PEACOCK et Marie WERNER. — La diphtérie et les porteurs de germes diphtériques dans les hôpitaux d'enfants (*Am. Journ. diseases of child.*, t. XLV, n° 2, février 1933, p. 279).

A. PENA CHAVARRIA et I. MORENO PEREZ. — Considérations épidémiologiques sur la diphtérie sous les tropiques (*Bol. de la oficina Sanitaria Panamerica*, t. X, n° 4, avril 1931, p. 421).

C. PERELLI et G. MARIANI. — Etude morphologique, culturale et biologique de différentes souches des bacilles diphtériques (*Bolletino Istituto Sieroterapico Milanese*, t. XIII, août 1934, f. VIII, p. 591).

PIASECKA-ZEYLAND. — Contribution à l'étude du diagnostic bactériologique de la diphtérie (*An. de l'Institut Pasteur*, t. L, n° 6, juin 1933, p. 754). (Travail de l'Institut de microbiologie médicale de l'Université de Poznan. Directeur : Professeur L. Padlewski).

P. P. PINERO GARCIA. — Mortalidad. La difteria en Rosario (*Semana Med.*, t. I, 5 janvier 1933, p. 22-46).

A. POLONY. — Etudes sur la diphtérie. Editions Attnaeum. Budapest, 1933.

POULAIN. — Résultats de trois années de vaccination anti-diphtérique par l'anatoxine de Ramon dans la population scolaire d'une grande ville (*Annales de l'Institut Pasteur*, t. XLIX, novembre 1932, p. 558).

PRINZING. — Morbidité et mortalité au cours des saisons pauvres en soleil (*Deut. Medizin. Wochens.*, 2 décembre 1932, p. 1923).

- G. RAMON et Robert DEBRÉ. — Sérum et sérothérapie antidiphtériques (*Annales de Médecine*, mai 1931, p. 587).
- G. RAMON, Robert DEBRÉ et Jean BERNARD. — Le sérum antidiphtérique et son action thérapeutique ; Etude expérimentale. Dédutions pratiques (*Bul. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, 4 mars 1932).
- G. RAMON, Robert DEBRÉ et P.-L. THIROLOIX. — Sur le pouvoir pathogène du bacille diphtérique. Moyens d'étude (*C. R. Soc. Biol.*, 8 novembre 1930, t. CV, p. 359).
- Sur le pouvoir pathogène du bacille diphtérique ; son déterminisme, virulence et pouvoir pathogène (*C. R. Soc. Biol.*, 8 novembre 1930, t. CV, p. 362).
 - Pouvoir pathogène essentiel de bacilles diphtériques isolés dans une épidémie parisienne récente (*C. R. Soc. Biol.*, 22 novembre 1930, t. CV, p. 526).
 - Sur l'aptitude toxigène des souches de bacilles diphtériques récemment isolées (*C. R. Soc. Biol.*, 22 novembre 1930, t. CV, p. 529).
 - Sur le pouvoir flocculant des toxines diphtériques provenant des souches récemment isolées (*C. R. Soc. Biol.*, 22 novembre 1930, t. CV, p. 531).
 - Immunité antidiphtérique et résistance de l'homme à l'infection diphtérique (*C. R. Soc. Biol.*, 13 décembre 1930, t. CV, p. 748).
 - Etude biologique et immunologique sur la diphtérie (*Annales de Médecine*, mai 1931, p. 460).
 - Etude pathogénique de quarante cas de diphtérie et essais thérapeutiques (*Bul. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, n° 13, 1931).
- G. RAMON et DJOURICHITCH. — L'infection mixte, streptodiphtérie. Etude expérimentale (*C. R. Société Biologie*, 1934).
- Id. (*Annales de l'Institut Pasteur*, sous presse).
- T. B. RICE. — Distribution of diphtheria in Indiana (*J. Indiana M. A.*, mai 1930, t. 23, p. 208).

- R. RICHOU. — Régimes alimentaires, croissance et immunité antidiphtérique (*C. R. Soc. Biol.*, 1934, t. CXV, p. 1595).
- D. T. ROBINSON et F. N. MARSHALL. — Recherches sur les types gravis, mitis et intermédiaire du bacille diphtérique (*Journal of Pathol. and Bact.*, t. XXXVIII, n° 1, janvier 1934, p. 73).
- E. ROUX. — A propos de la sérothérapie antidiphtérique (*Progrès médical*, n° 13, 28 mars 1931, p. 569).
- La diphtérie à Paris (1926-1930) (*Annales de médecine*, mai 1931).
- DE RUDDER. — Le maximum hivernal des maladies (*Deutsche Mediz. Wochens.*, t. LVIII, n° 49, 1932).
- J. SALMON. — Quelques remarques à propos d'une épidémie de diphtérie (*Le mouvement sanitaire*, vol. X, mai 1933).
- SALUS. — Sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la diphtérie maligne (*Medizin. Klinik.*, n° 15, p. 509, 8 avril 1932).
- Bela SCHICK, M. D. et Anne TOPER, M. D. — Effets de la tonsillectomie et de l'adénoïdectomie sur l'immunité antidiphtérique (*Annales de Médecine*, mai 1931, p. 628).
- Hans. SCHMIDT. — La physiologie des bacilles diphtériques (*Z. blat. für bact.*, t. CXXX, 29 décembre 1933, n° 5, p. 391).
- SCHRÖDER R. — Sur l'épreuve de la virulence du bacille diphtérique (*Compte rendu Soc. de Biol.*, 1930, p. 91, t. CV).
- Georges SÉE. — Sur l'immunité antidiphtérique acquise. Essais cliniques. Etude expérimentale. Thèse Paris, 1934.
- E. SELIGMANN. — La diphtérie à Berlin (*Annales de Médecine*, mai 1931, p. 638).
- A. SEPPILI. — Atti del Congr. Naz. d'Ig., 1932 (*Giornale di Batteriologia et Immunologia*, vol. XII, n. I, 1934).
- Id. (*Bull. Soc. Méd. Chirurg. di Padova*, Aprile 1934).

- A. SIGNA. — Augmentation du pouvoir pathogène des bacilles diphtériques isolés au cours de ces dernières années (*La Pediatría*, 1^{er} octobre 1930).
- SILBER C. PEASESCK et Marie WERNER. — Diphtérie et porteurs de germes diphtériques, dans les hôpitaux d'enfants. Fréquence, contrôle et examen de la virulence, signification de cultures régulières après l'admission à l'hôpital (*Amer. Journal. of diseas. Chil.*, t. XXXV, 1933, p. 275).
- SILBERSCHMIDT. — Sur une épidémie de diphtérie dans une ville thermale (*Deutsch. Mediz. Woch.*, Leipzig, t. LVI, n° 10, 7 mars 1930, p. 387).
- E. SIMON. — Le problème de la diphtérie toxique. Nouvelles recherches sur l'influence des passages dans les milieux renfermant différents sérums sur le pouvoir toxique du bacille diphtérique (*Z. Kinderlei*, t. LIV, 1933, p. 487).
- SHELDON F. DUDLEY. — Infection latente avec bacille diphtérique. Expériences sur les bactéries et réaction de Schick (*Journ. of hygiene*, t. XXXII, avril 1932, p. 173).
- Carola STEIN. — Recherches sur la présence et le caractère pathogène des corynebactéries, des cocci gram négatifs et des streptocoques du pharynx chez 1.750 enfants (*Z. blat. für bact.*, t. CXXX, 29 décembre 1930, p. 419).
- I. M. STEVENS. — Analysis of 3.122 diphteria case histories (*Am. J. Hyg.*, t. XIII, mars 1931, p. 332, 414).
- Société des nations. — *Annuaire sanitaire international*.
- STROSZNER. — Sur les porteurs de bacilles diphtériques (*Wiener Med. Wochens.*, n° 41, 7 oct. 1933, p. 1165).
- G. TEMPE. — Le diagnostic bactériologique rapide de la diphtérie (*Compte rendu Soc. de biologie*, t. CIV, 1930, p. 1341).
- J. TOMCSIK. — Les résultats de la vaccination par l'anatoxine

- en Hongrie (*Annales Institut Pasteur*, t. XLIX, novembre 1932).
- TRILLAT. — Etude de l'influence des agents extérieurs sur la contagion (*Revue d'hygiène*, avril et juin 1932).
- Immunisation par voie aérienne (*Académie de Médecine*, 25 avril 1933).
- UHLIRZ. — Porteurs de germes dans la diphtérie et la scarlatine (*Wiener. mediz. Wochens.*, n° 25, 17 juin 1933, p. 701).
- VEDDER. — Travail sur la culture et la propagation du bacille de la diphtérie (*Nederlandsch. Tijdsch. Voor genesk.*, n° 19, 13 mai 1933).
- WHRIGHT et RANTEIN. — Types biologiques des bacilles diphtériques (*The Lancet*, t. CCXXIII, n° 5695, p. 885, 22 oct. 1932).
- Pierre WORINGER. — Les influences saisonnières sur les maladies (Rapport présenté au VIII^e Congrès de l'association française de pédiatrie. Paris, juillet 1934).
- Friedrich WOLTER. — Quelles conclusions devons-nous tirer de l'endémie diphtérique dans les asiles d'Altersdorf, à Hambourg, en 1931 (*Z. Med. Beamten.*, t. XLVI, 1933, p. 213).
- L'apparition épidémique de la diphtérie et son rapport avec le terrain et le climat, en particulier avec les oscillations climatiques de Brückner (*Ergebn. in Med.*, t. XLIV, 1932, p. 257).
- Hans ZINSSER et E. B. WILSON. — La dissociation bactérienne et une théorie de la propagation des ondes épidémiques et de leur disparition (*Journ. Prav. Med.*, t. VI, 1932, p. 497).
- Ch. ZÆLLER. — Le facteur constitutionnel dans la réceptivité à la diphtérie. Les familles à diphtérie (*Soc. Méd. Hôp.*, 1931, t. II, p. 1429).
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Introduction	15
Les propriétés du bacille diphtérique. Moyens d'étude.....	21
Du lien existant entre le pouvoir pathogène d'un bacille diphtérique et sa morphologie.....	33
Distinction entre un vrai et un faux bacille diphtérique par l'étude du pouvoir pathogène.....	45
L'absence de preuve bactériologique ne suffit pas à éliminer l'origine diphtérique d'une angine à fausse membrane ni l'origine diphtérique d'une paralysie post-angineuse du voile du palais	65
Deux formes rares de diphtérie décelées par l'étude du pouvoir pathogène du germe.....	71
Etude des propriétés biologiques des bacilles diphtériques conservés <i>in vitro</i>	75
Etude du pouvoir pathogène essentiel des bacilles diphtéri- ques recueillis à des dates différentes chez un même sujet.....	85
Existe-t-il plusieurs variétés de bacilles diphtériques chez un même sujet ?.....	127
Etude de l'aptitude toxigène de quelques-unes de nos sou- ches de bacilles diphtériques.....	131
Rôle et importance du pouvoir pathogène du germe dans la gravité de chaque cas.....	145
Etude des germes recueillis chez les porteurs de germes sains.....	159
Bacilles diphtériques chez des sujets vaccinés.....	165
Comparaison du pouvoir pathogène des souches suivant l'époque et le lieu où elles ont été recueillies.....	171
Le génie épidémique.....	177
Conclusions	181
